VOL. 110 OCTOMBRIE-DECEMBRIE 2006 ISSN: 0048-7848 Nr. 4

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

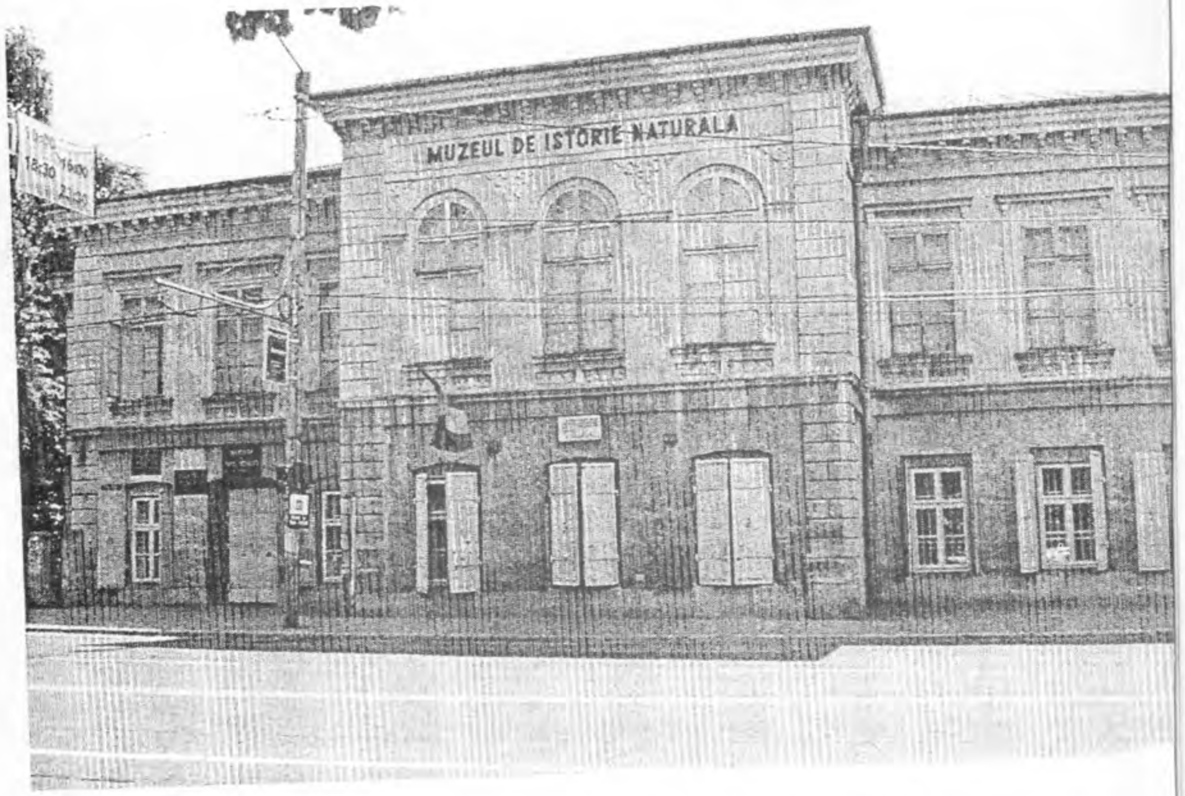
A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI DIN IAȘI

SEMPER
ALTIUS

Revista este inclusă în
INDEX MEDICUS
și în MEDLINE

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicaţii.
On désire établir l'échange avec d'autres publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch einzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887,
primul număr apărând în luna ianuarie.
Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887,
the first issue come out in January.



Sediul Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi

COMITETUL
SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
VASILE BURLUI, DAN PLETEA, VALERIU RUSU,
EUGEN TÂRCOVEANU, FLORIN TOPOLICEANU, EUSEBIE ZBRANCA

SECRETAR
ION POEATĂ

TREZORIER
AUREL IVAN

CENZORI
LIVIU DRUGUŞ, CONSTANTIN FĂTU, DAN MÂRŢU

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, GHEORGHE SCRIPCARU, ALLA VÂŢĂ

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

C. Aldescu
I. Apostol
V. Armaşu
V. Astărăstoae
Doina Azoicăi
Tania Bernstein
E. Bild
O. Brumaru
V. Burlui
Elena Butnaru
Rodica Chiriac
V. Chiriţă
D. Chiseliţă
Gh. Costăchescu
Carmen Elena Cotrutz
C. Cotrutz
D. Costin
V. Diaconescu
Şt. Dimitriu
C. Dinu
C. Dragomir
C. Fătu
Viorica Gavăt
V. Gorduza
Mariana Graur
M. Grigoraş
J. Hurjui
N. Ianovici
Gr. Mihalache
T. Mihăescu
Maria Sultana Mihailovici
D. Mârţu
O.C. Mungiu
M. Nechifor
G.I. Pandele
L. Pendefunda
Gh. Petrescu
Zenaida Petrescu
Monica Plăhteanu
Georgeta Siniţchi
C. Stanciu
Felicia Ştefanache
M. Zamfir
E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Doina AZOICĂI, Adrian COVIC, Gabriel UNGUREANU

Secretar de redacţie
Lucian Laurenţiu INDREI

Redactori
Secţiunea MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE
Mihaela MUNTEANU, Corina DIMA-COZMA, Simona MANEA,
Alina CANTEMIR, Camelia COJOCARIU
Secţiunea CHIRURGIE
Emil ANTON, Radu DĂNILĂ, Radu MOLDOVANU
Secţiunea ŞTIINŢE FUNDAMENTALE
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Carmen Lăcrămioara ZAMFIR
Secţiunea MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR
Carmen PÂNZARU, Florin Dumitru PETRARIU
Secţiunea MEDICINĂ DENTARĂ
Irina-Draga CĂRUNTU, Gianina IOVAN, Irina GRĂDINARU
Secţiunea FARMACIE
Anca MIRON, Cristina Gabriela TUCHILUŞ
Secţiunea BIOINGINERIE
Alexandru Dan CIOCHINĂ, Gheorghe IACOB

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors:
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALA
Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
700098 Iaşi, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact:
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. 110/2006, Nr. 4

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI” DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA: IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, 700098
Cont Banca Comercială Română filiala Iaşi RO53RNCB3200000013590001
Telefon 0232-216772; e-mail: rev_med_chir@yahoo.com

SUMAR

EDITORIAL

C. Stanciu: *Primum-non nocere*! Abandonarea puncţiei biopsie hepatice? 763

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂŢI

C. Stanciu, Anca Trifan, Camelia Cojocariu: Transient Elastography - An Alternative to Liver Biopsy in Patients with Chronic Hepatitis C? 765
Evelina Moraru, Ana-Maria Luchian, Laura Bozomitu, Tania Rusu, Paula Sacaci, Luiza Antonesei, B.A. Stana, Demetra Simona Ţugurlan, Alice, Grudnicki, Anne-Marie Popoiu, Mirçan Ozkan, D. Moraru: Obezitatea copilului - noi paradigme şi măsuri preventive actuale 771
A. Mereuţă: Angina vasospastică. Teste de provocare a spasmului coronarian 791
Cristiana Dragomir, Laura Florescu, Magdalena Buhuş: Eritemul toxic al nou născutului .. 797
Dana-Teodora Anton, D. Moraru, E. Cîrdei, Laura Bozomitu: Malnutriţia şi terapia complexă nutriţională în fibroza chistică de pancreas 801
Khawajeh Abdul-Hafez, Camelia Bugioeanu, Ana Cătălina Graunfels: Epidemiologia, etiologia şi morfopatologia litiazei biliare coledociene 807

ARTICOLE ORIGINALE

Liliana Slătineanu, Viviana Aursulesei, A. Petriş, Georgeta Datcu, M.D. Datcu: Evaluarea disfuncţiei endoteliale prin ecografie vasculară la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică 816
Elena Gologan, Gh. Bălan, C. Stanciu: Aportul ecografiei convenţionale în diagnosticul litiazei de cale biliară 824
R.D. Chivu, Laura Ioana Chivu, Daniela Adriana Ion, Carmen Barbu, Simona Fica: Allergic Reactions to Antithyroid Drugs Are Associated with Autoimmunity. A Retrospective Case-control Study 830
Corina Găleşanu, C. Ciubotariu, G. Melnic, M.R. Gălăşanu: Osteoporoza de post-menopauză. Radiogrammetria Rx digitală (DXR) în diagnosticul şi urmărirea tratamentului cu alfacalcidol 833
Veronica Mocanu, Silvia Măndăşescu, Ana-Maria Dăscăliţa, Didona Ungureanu, Anca Roxana Costan, Veronica Luca, E. Zbranca: Stresul oxidativ şi răspunsul imun la pacientele subponderale eumenoreice 842
Doina Felea, Silvia Mătăsaru, Lidia Căruntu, Ana-Maria Slănină, Adriana Cosmescu, Antoneta Petroaie, Liliana Barbacariu, Otilia Novac, Mihaela Manole: Aspecte clinice şi epidemiologice ale sindromului hiperkinetic cu deficit de atenţie (ADHD) în practica de ambulator 847
Carmen Manciuc, Carmen Dorobăţ, M. Hurmuzache, Doina Mihalache, V. Luca: Infecţia cu virusul varicelo-zosterian. Aspecte clinice extreme 852
A. Vâţă, M. Hurmuzache, Elena Duca, Didona Scripcariu, D. Florea, Cristina Petrovici, D. Butur, V. Luca: Co-infecţia cu virusuri hepatitice B şi D - cazuri internate în Clinica de Boli infecţioase Iaşi (2003-2005) 856

CHIRURGIE

ACTUALITĂŢI

C. Mârţu, Luminiţa Rădulescu: Relaţii etiopatogenice între patologia ORL şi fumat 861

ARTICOLE ORIGINALE

C. Diaconu, Camelia Chifu, C. Iftime, Irina Iftime, L. Miron, E. Carasevici, D. Ferariu, Camelia Cobzeanu, Felicia Crumpei: Cancerul mamar bilateral. Consideraţii pe un lot de 20 de observaţii 867
Genoveva Ionela Purice, Lidia Andriescu, R. Dănilă, C. Rădulescu, Emilia Pătrăşcanu, Cr. Dragomir: Evaluarea tratamentului antibiotic empiric în peritonitele acute secundare de cauză digestivă 874
Natalia Velenciuc, C. Melinte, I. Velenciuc: Ulcerul gastro-duodenal refractar la tratamentul conservator 879
O.I. Bărbuţă, G.S. Aprodu, Simona Gavrilescu, Doina Mihăilă, Gh. Iliev, V. Olaru, V. Munteanu, Anca Savu: Tumori congenitale cu localizare orofaringiană la nou născut: probleme de diagnostic şi tratament în echipă 883
M. Pricop, Simona Muscă, S. Slătineanu, M. Cocoş, R. Maxim: Citologia lavajului axilar practicat în cursul mastectomiei radicale 887
V.I. Tica, M. Beghim, V. Cristurean, M. Zaher, Esra Beghim, S. Bafani, Irina Tica: Valoarea ecografiei transvaginale în monitorizarea endometrului pacientelor în postmenopauză 889
M.D. Cobzeanu, Daniela Rusu, Camelia Cobzeanu, Mihaela Moscalu: Metode reconstructive de tratament al defectelor tisulare în chirurgia oncologică cervico-facială 894

CAZURI CLINICE

M.R. Diaconescu, I. Costea, M. Glod, M. Ceobanu, V. Bulimar, Cătălina Ciolpan: Fistule gastrocolice. Consideraţii în legătură cu trei observaţii 899
R. Socolov, Carmen Stratone, Demetra Socolov: Hidronefroza unilaterală congenitală cu megaureter depistată antenatal. Prezentare de caz 905
N. Cernea, Daniela Cernea, Cristina Berteanu: Efectele decompresiunii abdominale brusce asupra funcţiei cardio-pulmonare 908
Carmen Giuglea, I.P. Florescu, S. Marinescu, Noela Elena Ionescu, Ruxandra Mihai, Anca Oporanu: Riscuri şi dificultăţi în tratamentul neoplasmelor de etaj facial inferior 912

TEHNICI ŞI METODE

O. Alexa, B. Puha, F. Ciornohac: Osteosinteza cu tijă centromedulară retrogradă în fracturile femurului distal 917

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ACTUALITĂŢI

R.G. Grigoriu, C. Paiu, Ioana Mihaela Grigoriu: Manevrele de recrutare alveolară în ALI/ARDS 921
Daniela Cernea, N. Cernea, Cristina Berteanu: Efectele presiunii intra-abdominale asupra funcţiei organelor din abdomen şi torace 929
Gh. Scripcaru, V. Astărăstoae, C. Scripcaru, Cristina Furnică: Orientarea antropo-culturală actuală şi ştiinţifică a psihiatriei expertale 938

ARTICOLE ORIGINALE

Cipriana Ştefănescu, V. Rusu, Daniela Boişteanu, Doina Azoicăi, Mihaela Costin, Daniela Oleniuc, Mihaela Hurjui, P. Sattish: ^{99m}Tc Isonitrils Biophysical Aspects in Pulmonary Tuberculosis. Part I. In vivo Evaluation of ^{99m}Tc MIBI and ^{99m}Tc Tetrofosmin Biophysical Localization Mechanisms 944

Doina Hopulele, F. Zugun-Eloae, Graziella Laurette Cozma, E. Carsaevici: Markeri moleculari vasculari în determinsmul intervalului liber de boală a cancerului mamar . 950
O. Fira-Mladinescu, Ş. Mihaicuţă, Lavinia Noveanu, Corneluţa Fira-Mlădinescu, Danina Muntean, V. Tudorache, Georgeta Mihalaş: Extractul de fum de ţigară induce disfuncţie endotelială în arterele pulmonare izolate de iepure printr-un mecanism oxidativ 955
Roxana Irina Iancu, Raluca Haliga, Veronica Luca, P.A. Stitt, Veronica Mocanu: Modularea funcţiei plachetare prin suplimentare alimentară cu seminţe de in şi vitamină E la hamsterii diabetici 962

TEHNICI ŞI METODE

Adriana Sireteanu, Cristina Rusu: Tehnici de diagnostic în sindromul X fragil 968

MEDICINĂ DENTARĂ

ARTICOLE ORIGINALE

D. Gogălniceanu, Violeta Trandafir, Daniela Trandafir, Carmen Vicol, V.V. Costan: Utilizarea dacronului ca material de interpoziţie în tratamentul anchilozei temporo-mandibulare. Studiu retrospectiv 1993-2005 972
Ecaterina Ionescu, Ioana Duduca, Elena Preoteasa, Ioana Suciu, Cristina Drăgoi: Studiu clinico-statistic despre tranpoziţia caninului pe un lot de pacienţi trataţi ortodontic ... 978

CAZURI CLINICE

Anca Mihaela Viţalariu, Magda Antohe, Delia Bahrim, Monica Tatarciuc: Reconstituire corono-radiculară cu pivot armat cu fibre de sticlă. Caz clinic 982

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR

ARTICOLE ORIGINALE

Elena Duca, Alina Manole, M. Hurmuzache, A. Ivan: Aspecte din epidemiologia hepatitei virale B, în judeţul Iaşi, în perioada 1990-2005 987
H. Zăpîrtan, Carmen Ionuţ, Mariana Vlad, Emilia Creţeanu, A. Şinca: Diet Imballancy in Some Colectivities from Transilvania 993
Odetta Duma, Tamara Solange Roşu: Model de solicitare a unei Unităţi Primire Urgenţe copii în cazul accidentelor rutiere în anul 2005 999
Anda Băicuş, Mariana Combiescu, Ana Persu, Andrei Aubert-Combiescu: Immune Status to Polioviruses in the Children Population of Romania Between 2002-2005 as Indicated By Serological Investigation in Cases of Acute Flaccid Paralysis (AFP) and Facial Paralysis (FP) and Its Use as a "National Reference Value" to Evaluate the Vaccination Coverage in Particular Groups of Helathy Children ... 1004
Gabriela Băncescu, Silvia Dumitriu, A. Băncescu, Marina Pană, Manuela Andrei: Oral Streptococcal Strains Isolated from Odontogenic Infections and Their Susceptibility to Antibiotics 1012
G. Dumitriu, Antonia Poiată, Cristina Tuchiluş, D. Buiuc: Correlation Between Linezolid Zone Diameter and Minimum Inhibitory Concentration Values Determined in Regression Analysis 1016

FARMACIE

ARTICOLE ORIGINALE

Anca Miron, Monica Hăncianu, Ana Clara Arotosoaie, Oana Gacea, Ursula Stănescu: Contribuţii la caracterizarea chimică a poliholozidei brute izolate din sucul proaspăt de presare al frunzelor de varză albă 1020

Cătălina Stan, Alina Ştefanache, M. Dumitrache : Noi derivaţi biologic activi ai indometacinului şi acidului acetil salicilic. Sinteza, caracterizarea fizico-chimică şi validarea structurii 1027

Doina Miere, Lorena Filip, I. Baba, Mariana Boţoc, Elena Curea : Morphological Changes at the Liver Level after the Administration of Piroxicam and Its Complexes with Bio-ions Cu (II), Co (II), Zn (II) to the Rats 1031

IN MEMORIAM

Prof. Dr. Marcel Burdea 1035

Prof. Dr. Petru Boişteanu 1038

INDEX

Index autori 1040

Index cuvinte cheie 1044

Noutăţi : 796, 800, 806, 815, 823, 846, 873, 898, 911, 916, 937, 961, 967, 971, 977, 986, 992, 998, 1003, 1011, 1026, 1030

CONTENTS

EDITORIAL

C. Stanciu : *Primum-non nocere* ! Do We Abandon Liver Biopsy ? 763

INTERNAL MEDICINE - PEDIATRICS

UPDATES

C. Stanciu, Anca Trifan, Camelia Cojocariu : Transient Elastography - An Alternative to Liver Biopsy in Patients with Chronic Hepatitis C ? 765

Evelina Moraru, Ana-Maria Luchian, Laura Bozomitu, Tania Rusu, Paula Sacaci, Luiza Antonesei, B.A. Stana, Demetra Simona Ţugurlan, Alice, Grudnicki, Anne-Marie Popoiu, Mirçan Ozkan, D. Moraru : Obesity in Children - New Controversies and Present Prevention Measures 771

A. Mereuţă : Vasospastic Angina 791

Cristiana Dragomir, Laura Florescu, Magdalena Buhuş : Erythema Toxicum Neonatorum .. 797

Dana-Teodora Anton, D. Moraru, E. Cîrdei, Laura Bozomitu : Malnutrition and Complex Nutritional Therapy in Cystic Fibrosis 801

Khawajeh Abdul-Hafez, Camelia Bugioeanu, Ana Cătălina Graunfels : Epidemiology, Risk Factors and Morphopathology of Choledocholitiasis 807

ORIGINAL PAPERS

Liliana Slătineanu, Viviana Aursulesei, A. Petriş, Georgeta Datcu, M.D. Datcu : Endothelial Dysfunction Assessment Using Vascular Ultrasound in Heart Failure Patients 816

Elena Gologan, Gh. Bălan, C. Stanciu : Transabdominal Ultrasound in Bile Duct Lithiasis Diagnosis 824

R.D. Chivu, Laura Ioana Chivu, Daniela Adriana Ion, Carmen Barbu, Simona Fica : Allergic Reactions to Antithyroid Drugs Are Associated with Autoimmunity. A Retrospective Case-control Study 830

Corina Găleşanu, C. Ciubotariu, G. Melnic, M.R. Gălăşanu : Postmenopausal Osteoporosis. Gigital Rx Radiogrammetry in Diagnosis and Follow-up of Treatment with Alfacalcidol 833

Veronica Mocanu, Silvia Măndăşescu, Ana-Maria Dăscăliţa, Didona Ungureanu, Anca Roxana Costan, Veronica Luca, E. Zbranca : Oxidative Stress and Immune Response in Eumenorrheic Under-weight Patients 842

Doina Felea, Silvia Mătăsaru, Lidia Căruntu, Ana-Maria Slănină, Adriana Cosmescu, Antoneta Petroaie, Liliana Barbacariu, Otilia Novac, Mihaela Manole : Clinical and Epidemiological Aspects of Attention Deficit Hyperkinetic Syndrome (ADHD) in Ambulatory Practice 847

Carmen Manciuc, Carmen Dorobăţ, M. Hurmuzache, Doina Mihalache, V. Luca : Varicela-zoster Infection - Extreme Clinical Aspects 852

A. Vâţă, M. Hurmuzache, Elena Duca, Didona Scripcariu, D. Florea, Cristina Petrovici, D. Butur, V. Luca : The Co-infection with Hepatitis Virus B and D - Cases Admitted in Iaşi Infectious Diseases Hospital (2003-2005) 856

SURGERY

UPDATES

C. Mârţu, Luminiţa Rădulescu : Etiopathogenical Relationship Between ENT Pathology and Tabacco Smoke 861

ORIGINAL PAPERS

C. Diaconu, Camelia Chifu, C. Iftime, Irina Iftime, L. Miron, E. Carasevici, D. Ferariu, Camelia Cobzeanu, Felicia Crumpei : Bilateral Breast Cancer (BBC). Considerations on a Series of 20 Cases 867
Genoveva Ionela Purice, Lidia Andriescu, R. Dănilă, C. Rădulescu, Emilia Pătrăşcanu, Cr. Dragomir : The Assessment of Empiric Antibiotherapy in Acute Secondary Peritonitis 874
Natalia Velenciuc, C. Melinte, I. Velenciuc : Gastroduodenal Ulcer Refractory to Conservative Treatment 879
O.I. Bărbuţă, G.S. Aprodu, Simona Gavrilescu, Doina Mihăilă, Gh. Iliev, V. Olaru, V. Munteanu, Anca Savu : Congenital Tumors with Oropharyngeal Localization in the New Born : Problems in Team Diagnosis and Treatment 883
M. Pricop, Simona Muscă, S. Slătineanu, M. Cocoş, R. Maxim : The Cytologic Examination of the Axillary Lavage Fluid Obtained During the Modified Radical Mastectomy 887
V.I. Tica, M. Beghim, V. Cristurean, M. Zaher, Esra Beghim, S. Bafani, Irina Tica : The Value of Transvaginal Ultrasonography in the Follow-up of Postmenopausal Women's Endometriun 889
M.D. Cobzeanu, Daniela Rusu, Camelia Cobzeanu, Mihaela Moscalu : Reconstructive Surgical Methods in the Treatment of the Tissue Defects of the Cervico-facial Oncological Pathology 894

CASE REPORTS

M.R. Diaconescu, I. Costea, M. Glod, M. Ceobanu, V. Bulimar, Cătălina Ciolpan : Gastrocolic Fistulas. Review on Three Cases 899
R. Socolov, Carmen Stratone, Demetra Socolov : Prenatal Diagnostic of Congenital Unilateral Hydronephosis with Megaureter. A Case Presentation 905
N. Cernea, Daniela Cernea, Cristina Berteanu : Sudden Abdominal Decompression Effects on the Cardio-pulmonary Function 908
Carmen Giuglea, I.P. Florescu, S. Marinescu, Noela Elena Ionescu, Ruxandra Mihai, Anca Oporanu : Risks and Difficulties in the Treatment of the Lower Face Malignat Tumors 912

TEHNIQUES AND METHODS

O. Alexa, B. Puha, F. Ciornohac : Retrograde Intramedullary Fixation of Distal Femoral Fractures 917

BASIC SCIENCES

UPDATES

R.G. Grigoriu, C. Paiu, Ioana Mihaela Grigoriu : Recruiting Maneuvres in ALI/ARDS 921
Daniela Cernea, N. Cernea, Cristina Berteanu : Intra-abdominal Pressure Effects on the Functions of Abdominal and Toracal Organs 929
Gh. Scripcaru, V. Astărăstoae, C. Scripcaru, Cristina Furnică : New Trens in the Scientific Anthropo-cultural Psychiatrical Expertise 938

ORIGINAL PAPERS

Cipriana Ştefănescu, V. Rusu, Daniela Boişteanu, Doina Azoicăi, Mihaela Costin, Daniela Oleniuc, Mihaela Hurjui, P. Sattish : ^{99m}Tc Isonitrils Biophysical Aspects in Pulmonary Tuberculosis. Part I. In vivo Evaluation of ^{99m}Tc MIBI

and ^{99m}Tc Tetrofosmin Biophysical Localization Mechanisms 944
Doina Hopulele, F. Zugun-Eloae, Graziella Laurette Cozma, E. Carasevici : Vascular Molecular Markers for Determination of Disease Free Survival (DFS) of Mamar Cancer 950
O. Fîră-Mladinescu, Ş. Mihaicuţă, Lavinia Noveanu, Corneluţa Fira-Mlădinescu, Danina Muntean, V. Tudorache, Georgeta Mihalaş : Cigarette Smoke Extract Induces Endothelium Dysfunction in Isolated Rabbit Pulmonary Arteries Via an Oxidative Mechanism 955
Roxana Irina Iancu, Raluca Haliga, Veronica Luca, P.A. Stitt, Veronica Mocanu : Modulation of the Platelet Function by Diet Supplementated with Flaxseed and Vitamin E in Diabetic Hamsters 962

TEHNIQUES AND METHODS

Adriana Sireteanu, Cristina Rusu : Diagnostic Testing in Fragile X Syndrome 968

DENTAL MEDICINE

ORIGINAL PAPERS

D. Gogălniceanu, Violeta Trandafir, Daniela Trandafir, Carmen Vicol, V.V. Costan : The Utilization of Dacron as Interposition Material in the Treatment of the Temporomandibular Ankylosis - Retrospective Study 1993-2005 972
Ecaterina Ionescu, Ioana Duduca, Elena Preoteasa, Ioana Suciu, Cristina Drăgoi : Canine Transposition Study on a Group of Patients Orthodontically Treated 978

CASE REPORTS

Anca Mihaela Viţalariu, Magda Antohe, Delia Bahrim, Monica Tatarciuc : A Maxillary Premolar Reconstruction with a Glass Fiber Reinforced Post 982

PREVENTIVE MEDICINE - LABORATORY

ORIGINAL PAPERS

Elena Duca, Alina Manole, M. Hurmuzache, A. Ivan : Epidemiology of Viral Hepatitis B in the Iaşi County in the Interval 1990-2005 987
H. Zăpîrtan, Carmen Ionuţ, Mariana Vlad, Emilia Creţeanu, A. Şinca : Diet Imballancy in Some Colectivities from Transilvania 993
Odetta Duma, Tamara Solange Roşu : Requiring Model of a Child Emergency Care Unit in Road Accidents in 2005 Year 999
Anda Băicuş, Mariana Combiescu, Ana Persu, Andrei Aubert-Combiescu : Immune Status to Polioviruses in the Children Population of Romania Between 2002-2005 as Indicated By Serological Investigation in Cases of Acute Flaccid Paralysis (AFP) and Facial Paralysis (FP) and Its Use as a "National Reference Value" to Evaluate the Vaccination Coverage in Particular Groups of Helathy Children ... 1004
Gabriela Băncescu, Silvia Dumitriu, A. Băncescu, Marina Pană, Manuela Andrei : Oral Streptococcal Strains Isolated from Odontogenic Infections and Their Susceptibility to Antibiotics 1012
G. Dumitriu, Antonia Poiată, Cristina Tuchiluş, D. Buiuc : Correlation Between Linezolid Zone Diameter and Minimum Inhibitory Concentration Values Determined in Regression Analysis 1016

PHARMACY

ORIGINAL PAPERS

Anca Miron, Monica Hăncianu, Ana Clara Arotosoaie, Oana Gacea, Ursula Stănescu : Contributions to Chemical Study of the Raw Polysaccharide Isolated from the Fresh Pressed Juice of White Cabbage Leaves 1020

Cătălina Stan, Alina Ştefanache, M. Dumitrache: New Biological Active Derivatives of Indomethacin and Acetyl-salicilic Acid 1027
Doina Miere, Lorena Filip, I. Baba, Mariana Boţoc, Elena Curea: Morphological Changes at the Liver Level after the Administration of Piroxicam and Its Complexes with Bio-ions Cu (II), Co (II), Zn (II) to the Rats 1031

IN MEMORIAM

Prof. Dr. Marcel Burdea 1035
Prof. Dr. Petru Boişteanu 1038

INDEX

Authors Index 1040
Key Words Index 1044

News: 796, 800, 806, 815, 823, 846, 873, 898, 911, 916, 937, 961, 967, 971, 977, 986, 992, 998, 1003, 1011, 1026, 1030

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

EDITORIAL

PRIMUM-NON NOCERE!
ABANDONAREA PUNCŢIEI BIOPSIE HEPATICE?

Sentimentul iniţial atât al pacientului cât şi al medicului faţă de puncţia biopsie hepatică (PBH) este *frica*, excelent ilustrată în tabloul din fig. 1, care reprezintă prima prelevare cunoscută de ţesut hepatic *in vivo*, anume *pedeapsa* dată de Zeus lui Prometeu, cel care a furat focul din Olymp şi l-a dat omenirii.

Paul Ehrlich este creditat cu efectuarea primei PBH din 1883, dar metoda a cunoscut o largă utilizare în practica clinică mult mai târziu, după publicarea în *Gastroenterology* (1958) a tehnicii „one second needle biopsy of the liver" de G. Menghini.

Fig. 1. Abordarea artistică a unei biopsii hepatice în secolul al XVII-lea de către J. Jordaens

De atunci şi până astăzi, evoluţia temporală a PBH cunoaşte perioade de „extaz" (anii '70) şi „decădere" (anii '80, odată cu apariţia metodelor neinvazive de tipul echografiei şi tomografiei computerizate). Un al doilea „vârf" de utilizare a PBH a fost atins în anii 2000-2005 ca urmare, mai ales, a adoptării deciziei terapeutice la pacienţii cu hepatită cronică virală (HCV). În momentul de faţă, PBH se află pe o pantă descendentă, odată cu dezvoltarea metodelor neinvazive de evaluare a fibrozei hepatice.

Hepatita cronică virală C (HCVC) şi B (HCVB) constituie astăzi indicaţia cea mai frecventă (>95% din cazuri) pentru PBH, care la noi în ţară a devenit „executorie" întrucât neefectuarea ei este pohibitivă pentru tratamentul antiviral. Numeroase studii, ghiduri terapeutice şi conferinţe de consens consideră PBH drept „standardul de aur" pentru evaluarea pacienţilor cu HCVC (precizarea stadiului de fibroză şi gradului de activitate). Mai poate oare astăzi fi considerată PBH „standard de aur" diagnostic când îi sunt cunoscute numeroasele sale limite, în particular variabilitatea semnificativă (10%-40%) de interpretare, erorile de eşantionare (10%-20%) şi, consecutiv, subestimarea stadiului de fibroză şi ciroză nediagnosticată în 20% din cazuri ? Aceste limite ale PBH sunt de înţeles daca avem în vedere că fragmentul bioptic recoltat reprezintă doar 1/50.000 parte din întreaga masă a ficatului.

Modifică PBH planul terapeutic iniţial? În practică, sunt rare cazurile în care decizia terapeutică a fost schimbată după rezultatul PBH; astfel, la Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi, la 1028 pacienţi cu HCVC cărora li s-a efectuat PBH, planul terapeutic gândit iniţial a fost modificat doar în 9 cazuri (<1%).

PBH este o metodă *invazivă*, cu riscuri mari, inclusiv mortalitate (0,01% - 0,3%). O mulţime de complicaţii pot apare după efectuarea unei PBH, de la durere la locul puncţiei (la jumătate din cazuri) la hemoragie subclinică (25% din cazuri), din fericire fără urmări majore pentru pacienţi. Alte complicaţii includ puncţia colonului, rinichiului sau plămânului (pneumotorax, pleurezie), peritonită biliară, fistulă arterio-venoasă, sepsis. Decesul apare ca urmare a unei hemoragii intraperitoneale severe care nu poate fi controlată. Pe lângă complicaţiile amintite se adaugă încă alte multe dezavantaje ale PBH dintre care costul ridicat şi nu în ultimul rând, anxietatea pacientului.

În ultimii ani au apărut metode noninvazive - dintre care elastografia este prezentată în detaliu în acest număr al Rev. Med. Chir. - pentru evaluarea stadiului de fibroză hepatică care tind să înlocuiască PBH. Astfel, determinarea unor markeri direcţi (Fibrotest, Actitest etc.) sau indirecţi (acid hialuronic, YKL-40 etc.) şi evaluarea ultrasonică a elasticităţii hepatice (Fibroscan) oferă informaţii suficiente pentru stadializarea fibrozei hepatice şi adoptarea deciziei terapeutice la pacienţii cu HCVC.

Primum non nocere! - este perceptul care ne obligă să ţinem seama în alegerea unei metode de diagnostic. Afirmaţia că PBH este „standardul de aur" diagnostic în HCVC reprezintă mai mult reflecţia învăţământului academic tradiţional care nu ia în considerare limitele metodei. Adevăratul „standard de aur" rămâne pacientul nostru căruia *„în primul rând să nu-i facem rău"* ! Evident, abandonarea PBH ca „standard de aur" diagnostic, „ultima resursă", „cea mai specifică investigaţie" pentru evaluarea pacientului cu HCVC este în pas cu „vremurile" în care progresul tehnologic în medicină depăşeşte aşteptările.

C. Stanciu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂŢI

TRANSIENT ELASTOGRAPHY - AN ALTERNATIVE TO LIVER BIOPSY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C ?

C. Stanciu, Anca Trifan, Camelia Cojocariu
Institute of Gastroenterology and Hepatology Iaşi

TRANSIENT ELASTOGRAPHY - AN ALTERNATIVE TO LIVER BIOPSY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C ? (Abstract): Liver fibrosis is the main determinanat of clinical outcomes of chronic hepatitis C. Liver biopsy is still considered the gold-standard for assessing liver fibrosis. However, liver biopsy is an invasive procedure associated with morbidity and mortality and has several limitations. Moreover, liver biopsy is not well accepted by the patients, especially when repeated exminations are needed, and its accuracy in assessing fibrosis is questionable due to sampling errors, intraobserver and interobserver discrepancies. Therefore, over the last years there has been an increasing interest and desire for non-invasive tests to assess the stage of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. There are three main groups of non-invasive methodologies for the assessment of liver fibrosis: serum markers, imaging techniques, and transient elastrography. This review summarizes current information on transient elastography used for non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. **Key words**: LIVER FIBROSIS, CHRONIC HEPATITIS, TRANSIENT ELASTOGRAPHY, CIRRHOSIS, SERUM MARKER

Chronic hepatitis C remains a major health problem with around 200 million individuals affected worldwide (1); its natural course is characterized by progressive liver fibrosis leading to cirrhosis, which is followed by end-stage complications (2). Development of fibrosis is a step-by-step process starting from minimal fibrosis limited to the portal tracts, followed by more extensive fibrosis with septa expanding into the liver parenchyma, and eventually ending in cirrhotic nodules. Therefore, an accurate diagnosis of the liver fibrosis stage in patients with chronic hepatitis C is the most important parameter to predict the prognosis and to decide the need for antiviral therapy (3).

Because fibrosis is defined by morphologic criteria, liver biopsy would seem to be the best method to evaluate liver fibrosis. Indeed, liver biopsy is still the "gold-standard" method for grading hepatic inflammation and staging liver fibrosis, and has been used as reference method in evaluations of alternative non-invasive methods used for assessment of liver fibrosis (4,5). However, liver biopsy is an invasive procedure, associated with severe adverse events (3/1,000) and death (3/10,000) (6,7,8).

Fibrosis areas in liver parenchyma are patchy in distribution and may not be sampled in small needle biopsy specimens, and this has been clearly demonstrated by the examination of hepatectomy specimens obtained at transplantation (9). Thus, the accuracy of liver biopsy in assessing fibrosis is questionable due to sampling errors, intraobserver and interobserver discrepancies. Therefore, over the last years, there has been an increasing interest and desire for non-invasive tests to assess the stage of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis

C. There are three main groups of non-invasive methodologies for the assessment of liver fibrosis: serum markers, imaging techniques, and transient elastography. This review summarizes current information on transient elastography used for non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C.

LIVER FIBROSIS

Liver fibrosis is determined by the balance between fibrogenesis and fibrolysis; when this balance favors fibrogenesis, fibrosis (accumulation of extracellular matrix) occurs which eventually leads to cirrhosis.

Liver fibrosis results from excessive extracellular matrix deposition in the liver in response to viral, toxic, or immunologic injury. The healing response to liver injury is linked to transformation of stellate cells (lipocytes, perisinusoidal cells) from a quiescent state (found in the normal liver) in an activated state; the result of this transformation is a prominent increase in secretion of extracelluar matrix proteins such as collagen (types I, III, IV) and different forms of laminin, proteoglycans and fibronectin (10). The hepatic stellate cells are the major source of extracellular matrix, and they can be activated by several cytokines and enzymes (tumor necrosis factor alfa, interleukin 10, transforming factor beta, platelet derived growth factor, endothelin 1 etc.) (2).

Mechanisms underlying stellate-cell activation are complex, and many pathways have been identified: stellate-cell proliferation, increased contractility, enhanced fibrogenesis, matrix degradation, chemotaxis, intracellular retinoid loss, and white blood cell chemoattraction (4).

The progression of liver fibrosis increases the stiffness of the liver and resistance of liver blood flow which eventually leads to liver cirrhosis (4), and "when the liver is stiff, the prognosis is bad" (Hippocrates, 460 BC). Therefore, the measurement of the liver stiffness by transient elastography could be important both to predict the prognosis and to start prophylactic therapy to prevent disease progression in patients with chronic hepatitis C.

LIVER BIOPSY

Liver biopsy is still the "gold-standard" method for staging hepatic fibrosis in patients with chronic hepatits C. The clinician relies on the biopsy results both to predict the prognosis and to decide the need for antiviral therapy (3), which can have an enormous impact on the patient's life (6). The question is how good is this "gold-standard" method for staging chronic hepatitis C - induced liver fibrosis? Even with expert pathologists interpreting the biopsy and most experienced physicians performing the liver biopsy, our "gold-standard" has up to a 30% error rate in staging hepatic fibrosis (11).

Moreover, staging of fibrosis can vary as much as 62% between observers (11, 12,13,14). An incorrect staging of fibrosis by liver biopsy is partly due to heterogeneous nature of liver fibrosis, the areas of fibrosis in parenchyma being often patchy in distribution and may not be sampled in small needle specimens (a biopsy specimen represents at most 1/50,000 of the total liver mass). The size of the liver sample is very important: the smaller is the sample analyzed, the milder is the diagnosis made by the pathologist in relation to the stage of fibrosis (12). The use of a thicker needle (Trucut 15-gauge needle instead Menghini type needle), unfragmented biopsy core of 2 cm or greater in length, and multiple passes ameliorate the accuracy of the diagnosis but also increase the risks for the patient (15,16).

Above all, liver biopsy is a risky procedure, particularly for those patients with advanced liver fibrosis; it has a risk of severe complications of 3.1 per 1,000 and a reported mortality rate of between 1 : 1,000 and 3 : 10,000 (6,7,8). Liver biopsy has several limitations: it provides static data, with no information on fibrogenesis and fibrolysis, there are sampling errors, underestimates the amount of liver fibrosis and cirrhosis is missed in 10%-30% of cases (11,12). Liver biopsy is not well accepted by the patients, especially when repeated examinations are needed. A French survey (17) among general practitioners concluded that liver biopsy may be refused by over half of patients with chronic hepatitis C. Liver biopsy is expensive as it requires a physician, a supporting staff, and histopathologist. In USA, the cost of a liver biopsy is over 1000 USD and it could rise to 2700 USD when complications occur (18).

To summarize, the accuracy of liver biopsy in assessing fibrosis in patients with chronic hepatitis C is questionable, as reproducibility is poor due to sampling errors, intraobserver and interobserver discrepancies (11,19). The liver biopsy is not necessary to make the diagnostic, but still has an important role in the clinician's decision whether to treat a patient with chronic hepatitis C. Thus, patients with significant fibrosis (METAVIR ≥F2) are considered as suitable for antiviral therapy, whereas those with mild disease (METAVIR F0 or F1) do not need such treatment. Therefore, a non-invasive reliable method that can differentiate between patients with mild versus those with significant fibrosis is desirable and would have a widespread clinical utility in managing the patients with chronic hepatitis.

ALTERNATIVES TO LIVER BIOPSY: NON-INVASIVE METHODOLOGIES

The recognition of risks and limitations of liver biopsy have led over the last years to an increasing interest and desire for non-invasive tests to assess the stage of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. There are three main groups of non-invasive methodologies for the assessment of liver fibrosis: 1) „serum markers" (divided in „direct" and „indirect" markers) using parameters measurable in serum; 2) imaging techniques (ultrasound, computer tomography, magnetic resonance); 3) transient elastography. Among the indirect markers, the best known tests are the PGA (prothrombin index, gama-glutamyl-transpeptidase, apolipoprotein), PGAA (PGA plus $\alpha 2$ macroglobulin), FibroTest ($\alpha 2$ macroglobulin, hepatoglobin, gammaglobulin, apolipoprotein, bilirubin), APRI index (AST/platelet ratio), Forns fibrosis index (age, platelet count, gama-glutamil- transpeptidase, cholesterol), and Bonacini index (platelet count, ALT/AST ratio, international normalised ratio) (5,19,20,21). Direct markers (aminoterminal peptide of procollagen III, hyaluronic acid, laminin, matrix metalloproteinase1, collagen IV, tissue inhibitor of metalloproteinase 1, YKL-40 etc.) are not liver specific and their ability to assess the stage of liver fibrosis can be influence by extrahepatic diseases and impaired metabolism (cholestasis, renal failure) (22,23,24).

Transient elastography (FibroScan, EchoSens, Paris, France) is a new medical device based on elastometry for assessing the extent of liver fibrosis (25,26,27) (fig. 1). The principle of elastography using FibroScan (EchoSens) has been described previously (25). Briefly, this system is equipped with an ultrasonic transducer mounted on the axis of a vibrator from which a low frequency and mild amplitude vibration is transmitted toward the liver tissue by the transducer itself. This vibration induces an elastic shear wave that propagates through the liver tissue and, in the meantime, pulse-echo ultrasound acquisitions are performed to follow the wave's propagation and measure its velocity.

The measurements are performed in the right lobe of the liver through the inter-

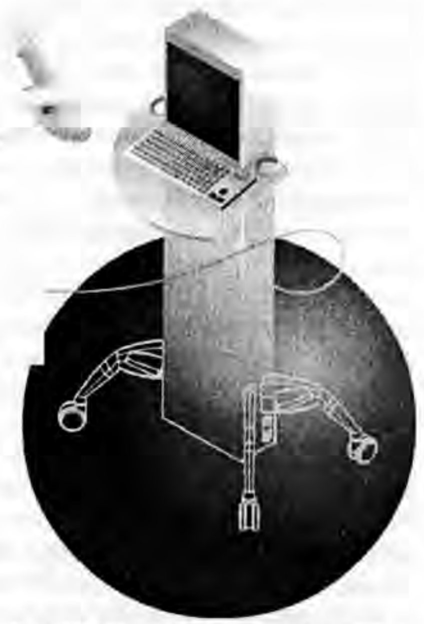


Fig. 1. FibroScan – the first non-invasive system for the assessment of liver fibrosis

costals spaces while the patient is lying in the dorsal decubitus with his/her right arm in maximal abduction. The operator locates a portion of the liver at least 6 cm thick and free of any large vascular structures, and presses the probe button to begin image acquisition. Results are expressed in kilopascals (kPa) and represent the median value of ten successful acquisitions performed on each patient. The velocity of the shear wave is directly related to liver tissue stiffness, the harder the tissue, the faster the wave propagates. The entire examination lasts less than 5 minutes.

At the beginning this method raised scepticism, than enthusiasm ; today, the success of transient elastometry is worldwide. It is important to know its significance, advantages and limits. In evaluating the diagnosis ability of transient elastometry (and of any other method) it has been used the area under receiver–operator characteristic curve (AUROC), specificity, sensitivity, positive and negative predictive values, and accuracy.

The main advantage of FibroScan compared with biochemical markers is that it measures a quantitative physical parameter directly on the liver, and thus any interference from extrahepatic disorders is excluded. Liver elastometry is completely non invasive, simple and rapid, well accepted by patients, and could be repeated many times in patients to evaluate the changes in the amount of fibrosis. Transient elastography measures liver stiffness of a volume of parenchyma that is approximately 100 times bigger than a needle biopsy specimen.

However, there are some limitations to liver elastometry. Thus, this method cannot be applied in patients with ascites because elastic wave do not propagate through liquids. In addition, liver elastometry is unsuccessful in patients with morbid obesity and in those with tight intercostal spaces, but specific probes for obese patients are being developed, and probes with smaller size and elongated shape transducer tips are already available to overcome the difficulties in those with narrow intercostal spaces.

Transient elastography has been prospectively evaluated in large series of patients with chronic hepatitis C (26,27) which reported good performance for detection of extensive fibrosis or cirrhosis with areas under ROC curves above 90% and specificity above 85% ; in patients with chronic hepatitis B the accuracy of this method for assessing fibrosis was similar to that observed in chronic hepatitis C (28). The diagnostic accuracy of transient elastrography is higher for severe fibrosis (F3, F4) than for early stages (F1, F2) (29).

In a recent prospective study of patients with different causes of chronic liver diseases, transient elastography was shown to detect cirrhosis with both positive and negative values of 90% (30), and in a large series of alcohol consulting outpatients this method had a positive predictive value of 97% for the diagnosis of cirrhosis (31).

Corpechot et al. (32) have found transient elastography as a simple and reliable non-invasive method for evaluating fibrosis and histological stage in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis, and considered the method a promising tool to assess antifibrotic therapies in these diseases.

Kawamoto et al. (29) compared the diagnostic accuracy of transient elastography to the other existing liver fibrosis markers and found that this method can be used to assess liver fibrosis as an alternative to liver biopsy and serum diagnosis.

Colletta et al. (33) reported a 100% accuracy of transient elastography when compared to only 43% accuracy of Fibrotest and concluded that FibroScan is superior to Fibrotest in the non-invasive identification of fibrosis in patients with chronic hepatitis C.

Castera et al. (34) have found that combination of transient elastography and Fibrotest might improve useful as first-line non-invasive assessment of liver fibrosis in hepatitis C virus carriers with normal ALT.

Ziol et al. (26) found that non-invasive assessment of liver stiffness with transient elastography is a reliable method to detect significant fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C.

Finally, in a recent study, Kazemi et al. (35) have found that liver stiffness value under 19 kPa was highly predictive of the absence of esophageal varices grade II or more in patients with cirrhosis and may select patients for endoscopic screening.

CONCLUSION

The liver biopsy has long held a sacred place with gastroenterologists, but recently its role and application in chronic hepatitis C has been questioned ; the time has come for alternative non-invasive methods to evaluate liver fibrosis, and one of the best appears to be transient elastrography.

REFERENCES

1. *** Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 1999 ; 6 : 35-47.
2. Alberti A, Chemello L, Benvegnù L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999 ; 31 (suppl 1) : 777-782.
3. Sebastiani G, Alberti A. Liver biopsy and non-invasive markers for liver fibrosis : agonists or antagonists ? *Rom J Hepatol* 2006 ; 2 : 19-33.
4. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 209-218.
5. Pinzani M, Rombouts K, Colagrande S. Fibrosis in chronic liver disease : diagnosis and management. *Hepatol* 2005 ; 42 suppl : S22-36.
6. Dienstag J. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatol* 2002 ; 36 : S152-160.
7. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 495-500.
8. Poynard T, Ratyiu V, Bedossa P. Appropriateness of liver biopsy. *Can J Gastroenterol* 2000 ; 14 : 543-548.
9. Garrido MC, Hubscher SG. Accuracy of staging in primary biliary cirrhosis. *J Clin Pathol* 1996 ; 49 : 556-559.
10. Schuppan D. Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver : collagens and glicoproteins. *Semin Liver Dis* 1990 ; 10 : 1-10.
11. Regev A, Berho M, Jeffers LJ et al. Sampling erros and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 2614-2618.
12. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis : the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003 ; 39 : 239-234.

13. Persico M, Palmentieri B, Vecchione R et al. Diagnosis of chronic liver disease: reproducibility and validation of liver biopsy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 491-492.
14. Siddique I, El-Naga HA, Madda JP et al. Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infections. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 427-432.
15. Brunetti E, Silini E, Pistorio A et al. Coarse vs fine needle aspiration biopsy for the assessment of diffuse liver disease from hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *J Hepatol* 2004; 41: 503-504.
16. Scheuer PJ. Liver biopsy size matters in chronic hepatitis: biger is better. *Hepatol* 2003; 38: 1356-1358.
17. Bonny C, Rayssiguier R, Ughetto S et al. Medical practices and expectations of general practitioners in relation to hepatitis C virus infectios in the Auvergne region. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 1021-1025.
18. Wong JB, Koff RS. Watchful waiting with periodic liver biopsy vs immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2000; 133: 665-675.
19. Bonacini M, Haidi G, Gavindarajan S et al. Utility of a discreminate score for diagnosis advanced fibrosis or cirrhosis patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1302-1304.
20. Forns X, Ampurdanes S, Liovet JM et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatol* 2002; 36: 986-992.
21. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ et al. A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol* 2003; 38: 518-516.
22. Johansen JS, Christoffersen P, Moller S et al. Serum YKL-40 is increased in patients with hepatic fibrosis. *J Hepatol* 2000; 32: 911-920.
23. Patel K, Lajoie A, Heaton S et al. Clinical use of hyaluronic acid as a predictor of fibrosis change in hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 253-257.
24. Rosenberg WMC, Voelker M, Becka M et al. A cohort study of a panel of serum markers as predictors of hepatitic fibrosis as assessed with liver histology and image analysis. *Gastroenterol* 2004; 127: 1704-1713.
25. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705-1713.
26. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol* 2005; 41: 48-54.
27. Castera L, Vergniol J, Foucher J et al. Prospective comparison of transient elastrography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterol* 2005; 128: 343-350.
28. Marcellin P, de Ledinghen V, Dhumeaux D et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B using FibroScan (Abstract). *Hepatol* 2005; 42 (suppl): 715A-716A.
29. Kawamoto M, Mizuguchi T, Katsuramaki T et al. Assessmenmt of liver fibrosis by a noninvasive method of transient elastrography and biochemical markers. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (27): 4325-4330.
30. Foucher J, Chanteloup E, vergniol j et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastrography (Fibroscan): a prospective study. *Gut* 2006; 55: 403-408.
31. Melin P, Schoeny M, Dacon A, Gauchet A, Diebold M. Intérêt du Fibroscan en consultation d'alcoologie. *Alcoologie et Addictologie* 2005; 37: 191-196.
32. Corpechot C, Naggar AE, Robert AR et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatol* 2006: 1118-1124.
33. Colleta C, Smirne C, Fabris C et al. Value of two noninvasive methods to detect preogression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases. *Hepatol* 2005; 42: 838-845.
34. Castera L, Foucher J, Bertet J, Couzigou P, de Ledinghen V. FibroScan and FibroTest to assess liver fibrosis in HCV with normal aminotransferases. *Hepatol* 2006; 43: 373-374.
35. Kazemi F, Kettaneh A, N'Kontchou G et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006; 45: 230-235.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ACTUALITĂŢI**

OBEZITATEA COPILULUI - NOI PARADIGME ŞI MĂSURI PREVENTIVE ACTUALE

Evelina Moraru[1], Ana-Maria Luchian[1], Laura Bozomitu[2], Tania Rusu[1], Paula Sacaci[1], Luiza Antonesei[1], B.A. Stana[1], Demetra Simona Ţugurlan[1], Alice Grudnicki[2], Anne-Marie Popoiu[3], Mirçan Ozkan[2], D. Moraru[2]
Spitalul Clinic de Copii "Sf. Maria" Iaşi
1 Clinica a II-a Pediatrie
2 Clinica a III-a Pediatrie
3 Policlinica Focşani

OBESITY IN CHILDREN: NEW CONTROVERSIES AND PRESENT PREVENTION MEASURES (Abstract): The authors realise a synthesis on classical data and recent pathogenical ellucidations in children's obesity. The obesity is a nutritional disorder of great interest nowadays and surpasses the incidence of the major problem of pediatrics until now - the malnutrition. There is documented data concerning the global incidence of obesity which is continuously growing when it comes to children. That is why the prophylaxies must become a priority by using measures in the first period of life (natural feeding, the need of late diversification, the avoidance of hyperproteic diets). The recent pathogenical data and the long term populational studies change the old conceptions regarding the risk of some categories of children. Thus mother's malnutrition, the low birth weight, children that followed hyperproteic diets paradoxically represent categories of risk for obesity. A recent recorded phenomenon, which amplifies the risk for obesity is the early adiposity rebound which is recorded nowadays even for ages lower than five years. There are described the hormonal mechanismes involved in apettite and satiety up to the receptor level: leptin, ghrelin, adiponectin, endocannabinoid receptors. There are pointed out all the long term risk elements (high birth weight, low birth weight, the pregnant woman's nutrition) and the modern medical treatments for obesity.

Key words: OBESITY, CHILD, APPETITE, SATIETY, LOW BIRTH WEIGHT, NUTRITION, HYPERPROTEIC DIET

Nutriţia reprezintă o componentă majoră a vieţii pe tot parcursul ei. Sunt importante primele evenimente nutritive în viaţa copilului: alimentaţia gravidei, alăptarea, diversificarea alimentaţiei sugarului, nutriţia la pubertate.

Malnutriţia prin carenţă nutriţională a reprezentat mult timp preocuparea majoră a specialiştilor, interes motivat prin incidenţa, multitudinea şi gravitatea consecinţelor. Problema majoră a lumii rămâne încă subnutriţia (1), în ciuda faptului că date ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii semnalează că incidenţa acesteia este în declin, de la 47% în 1980 (2), la 27% în 1990 şi 22% în 2000 (3). Se estimează că prevalenţa malnutriţiei va fi de 17% în 2015 (4).

În ultimele decade însă, obezitatea a devenit prioritară, din cauza "expansiunii fără control" în tot mai multe ţări, luând amploarea unei pandemii (5).

OMS atenţionează că în ultimii 5 ani, în lume, obezitatea a depăşit prevalenţa subnutriţiei (6), estimându-se că global există peste 250 milioane de persoane obeze, dintre care 22 milioane sunt copii sub vârsta de 5 ani (7, 8). Obezitatea la mulţi adulţi îşi are originea în copilărie, profilaxia obezităţii prin stabilirea factorilor de risc devenind astfel, din numeroase raţiuni demonstrate, un obiectiv pediatric (9).

Magnitudinea problemei constă în faptul că obezitatea se corelează cu creşterea ratei mortalităţii prin comorbidităţi severe asociate pe termen lung : ateroscleroza, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat tip 2 ("diabesity"), neoplazii (cancer de sân, colon, prostată), afecţiuni musculo-scheletale (10), implicaţiile psiho-sociale.

Costurile economice ale programelor de prevenţie şi tratament ale obezităţii sunt mari - 75 miliarde de $ în SUA 2003 (11). Programele profilactice eficiente ale disfuncţiilor nutriţionale trebuie aplicate la vârste mici pentru o mai mare eficacitate.

Comorbidităţile de risc, implică interes multidisciplinar (clinicieni, nutriţionişti, pediatri, geneticieni şi psihologi). Elucidarea aspectelor genetice a schimbat modul de abordare a terapiei curative şi prevenţiei obezităţii, deplasând "centrul de greutate" al acestora în copilărie (5). Concomitent au fost descrise procese metabolice care nuanţează implicarea hepatică, renală şi cerebrală până la nivel de receptor în disfuncţiile lipidice.

Sindromul metabolic este definit ca o asociere între obezitatea abdominală, creşterea trigliceridelor sanguine peste 150 mg/dl, HDL mai mic de 40 mg/dl la bărbaţi sau mai mic de 30 mg/dl la femei, tensiune arterială crescută, mai mare de 130 mmHg şi glicemia a jeun peste 110 mg/dl.

Studii recente susţin perturbări ale metabolismului lipidic în relaţie cu unele metode terapeutice. În pediatrie se pot discuta corticoterapia şi imunosupresoarele, nutriţia enterală în exces, nutriţia parenterală totală, sindromul nefrotic, hipoproteinemia. O problemă majoră actuală reprezintă pacienţii care sunt supuşi pe termen lung terapiei antivirale în infecţia cu HIV.

Există opinii de mare interes referitoare la riscul populaţiei pediatrice, care este mult mai vulnerabilă tratamentului cu HAART (antiretrovirale cu activitate înaltă) aplicată pe termen lung în perioada de creştere. Se impun metode adiţionale terapeutice de corectare a anomaliilor lipidice care apar într-un procentaj semnificativ (13-52%) la cei trataţi cu inhibitorii proteazei. 27% dintre copii pot prezenta hipercolesterolemie semnificativă peste 200 mg/dl, iar 21% dintre copii hipertrigliceridemie. Obiectivele noilor terapii devin astfel mult mai complexe, propunându-şi minimalizarea efectelor secundare nutritive în acelaşi timp eficientizarea inhibiţiei virale (12).

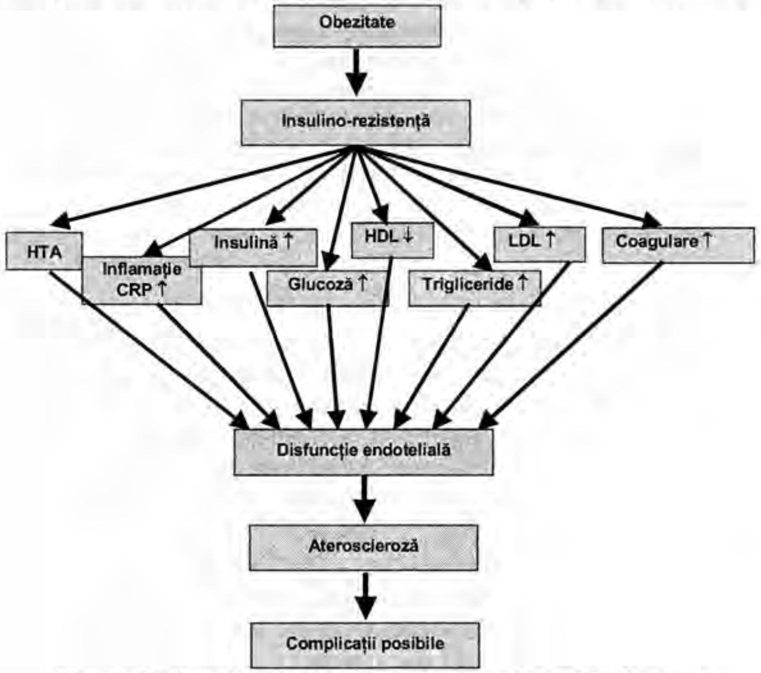


Fig. 1. Disfuncţia endotelială - sursa aterosclerozei în obezitate

EPIDEMIOLOGIE CLINICĂ

Preocuparea globală pentru obezitate este determinată de prevalenţa îngrijorătoare în diferite state ale lumii în ultimele decade.

În Anglia prevalenţa obezităţii la adult a crescut de la 6% la 21% într-un interval de 20 de ani (13). În Statele Unite ale Americii, unde obezitatea este problemă de sănătate publică, prevalenţa are o creştere rapidă, fiind acum cu 50% mai mare faţă de 1960 (14). În unele zone geografice 10% dintre preşcolari sunt obezi, iar jumătate dintre ei au şi toleranţă scăzută la glucoză, implicând risc pentru diabet zaharat de tip 2 (12); din aceste motive anul 2005 a fost declarat în Statele Unite "anul obezităţii".

Prevalenţe alarmante sunt raportate chiar şi în Franţa, (16% la copiii între 5 - 16 ani în 2000) şi Italia unde 25% dintre copii sunt supraponderali sau obezi (15).

România se confruntă de asemenea cu creştere prevalenţei obezităţii, de la 30% în 1973 la 53% în 1990 (12). La copii prevalenţa medie a obezităţii este de 25% pentru ambele sexe, existând semnalări alarmante de tendinţe de creştere ale acesteia la toate categoriile de vârstă (5,16). Există argumente care impun o nouă abordare a principiilor alimentaţiei copilului încă din perioada de sugar, bazate pe comportamentul alimentar precoce.

PARAMETRI ACTUALI DE DEFINIRE

Definirea obezităţii a devenit complexă, necesitând o intricare între indici antropometrici şi parametri metabolici apreciaţi în etape de evoluţie cronologică (5). Studii recente antropometrice efectuate pe copii scoţieni de 7 - 8 ani (1) au relevat că modelul de creştere al lui Forman folosit încă din 1982 nu mai corespunde necesităţilor actuale de încadrare. Standardele de greutate şi înălţime ar trebui revizuite periodic, datorită evoluţiei clinice dinamice a fenomenului de creştere şi dezvoltare (17).

Obezitatea este definită generic prin acumularea excesivă de grăsime în teritoriul subcutanat, visceral şi perivisceral (18) sau excesul în raport cu masa de ţesut slab (19,20). Pentru aprecieri corecte sunt necesare măsurători care să precizeze cu exactitate ţesutul adipos din corp. Există o multitudine de metode, unele de estimare aproximativă a adipozităţii prin masurători antropometrice, cele de precizie sunt invazive şi costisitoare şi se utilizează în centre de cercetare ; metode imagistice, impedanţa bioelectrică, metode izotopice, pletismografie, densimetrie completează aprecierile clasice (fig. 2).

Parametri obiectivi de definire a obezităţii sunt: indicele de masă corporală corelat cu nomogramele de creştere, circumferinţa taliei, raportul circumferinţă talie/circumferinţă şold şi pliurile cutanate.

Indicele de masă corporală, un bun indicator al masei adipoase totale pentru adult, are o serie de aspecte limitative pentru calcul la vârstă mică. Indicele de masă corporală poate avea valoare fals crescută la copiii subdezvoltaţi, sugerând o stare de nutriţie mai bună decât cea reală (21), alteori nu poate aprecia diferenţa dintre excesul de ţesut adipos sau masa slabă bine dezvoltată (cea musculară şi osoasă) (22,23). Au fost propuşi şi alţi indici care să defi-

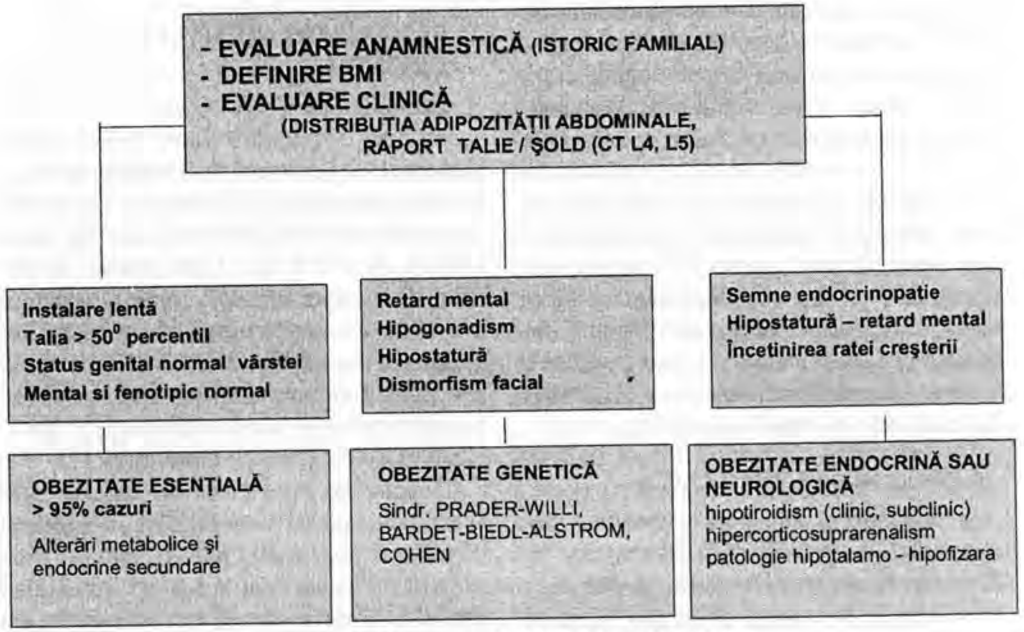

- EVALUARE ANAMNESTICĂ (ISTORIC FAMILIAL)
- DEFINIRE BMI
- EVALUARE CLINICĂ
(DISTRIBUȚIA ADIPOZITĂȚII ABDOMINALE, RAPORT TALIE / ŞOLD (CT L4, L5)
Instalare lentă
Talia > 50⁰ percentil
Status genital normal vârstei
Mental si fenotipic normal
Retard mental
Hipogonadism
Hipostatură
Dismorfism facial
Semne endocrinopatie
Hipostatură – retard mental
Încetinirea ratei creşterii
OBEZITATE ESENȚIALĂ
> 95% cazuri
Alterări metabolice și endocrine secundare
OBEZITATE GENETICĂ
Sindr. PRADER-WILLI, BARDET-BIEDL-ALSTROM, COHEN
OBEZITATE ENDOCRINĂ SAU NEUROLOGICĂ
hipotiroidism (clinic, subclinic)
hipercorticosuprarenalism
patologie hipotalamo - hipofizara

Fig. 2. Diagnosticul diferenţial al obezităţii

nească precis masa de ţesut adipos : greutatea corporală raportată la greutatea ideală, circumferinţa taliei, raportul circumferinţă talie/circumferinţă şold, grosimea pliului cutanat subscapular, triceps, gambier.

Circumferinţa taliei - evaluează adipozitatea regională. S-a validat acest indice ca relevant pentru masa grasă de la nivelul trunchiului pentru copiii între 3-19 ani (24), apreciindu-se că are o înaltă specificitate şi sensibilitate şi de asemenea un factor corect de predicţie pentru complicaţiile metabolice ale obezităţii ; o circumferinţă a taliei la fete mai mare de 88 cm şi la băieţi peste 102 cm creşte de 4 ori riscul cardiovascular (25).

Raportul circumferinţă talie/circumferinţă şold permite aprecierea distribuţiei ţesutului adipos şi caracterizarea obezităţii, care poate fi de tip android -cu raport mai mic de 0,75 - şi tip ginoid - cu raport mai mare de 0,75 (5).

Măsurarea grosimii pliurilor cutanate subscapular, triceps şi gambier permite estimarea distribuţiei grăsimii subcutanate în anumite zone, însă nu poate da relaţii referitoare la masa grasă globală.

Este validat indicele de masă corporală ca unică definire a obezităţii şi la copii, realizându-se in diferite studii (Londra, Department of Epidemiology and Public Health, Institute of Child Health si SUA, National Center for Health Statistics), nomograme ale taliei şi greutăţii specifice vârstei şi sexului. Un indice de masă corporală peste percentilul 85 reprezintă risc pentru obezitate, iar valoarea acestuia superioară percentilul 90 defineşte supraponderalitatea sau obezitatea (26). Se face o stadializare a obezităţii în funcţie de indicele de masă corporală şi excesul ponderal (EP) :

$EP=(G_r-G_i)/Gr_i(P50)$

Clasificarea obezităţii în funcţie de valorile excesului ponderal :

- supraponderalitate (tip I) cu EP 10 - 20% şi BMI>25% ;
- obezitate uşoară EP 20 - 40%, BMI>30% ;
- obezitate moderată EP 40 - 60%, BMI>30% ;

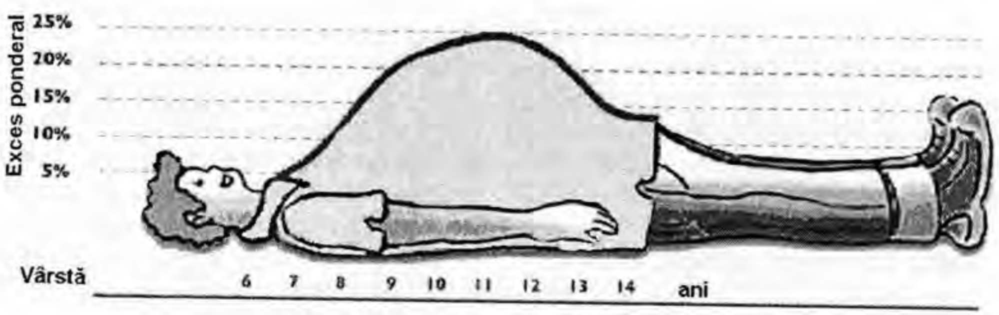

Exces ponderal
25%
20%
15%
10%
5%
Vârstă
6
7
8
9
10
11
12
13
14
ani

Fig. 3. Debutul obezităţii în copilărie

- obezitate gravă EP> 60%, BMI>30%.

Achiziţiile genetice, biochimice şi moleculare din ultima perioadă au permis o adevărată revoluţie conceptuală în privinţa obezităţii, cu aplicaţii interesante terapeutice.

IMPLICAŢII HORMONALE ŞI FACTORI DE RISC

Obezitatea are etiologie multifactorială, prin factori de risc predispozanţi, declanşatori şi amplificatori sau de întreţinere. Efectul acestui complex de relaţii este alterarea homeostaziei nutriţionale a organismului, urmată de pozitivarea pe termen lung a bilanţului energetic (27). O constelaţie de hormoni, neuropeptide şi neurotransmiţători deţin un rol complex interactiv în menţinerea homeostaziei energetice ; alterările care determină obezitatea sunt iniţiate la nivel biochimic şi molecular, deci profilaxia şi tratamenul obezităţii impun cunoaşterea mecanismelor intime de apariţie. Corelaţia dintre factorii genetici şi ambientali este prelucrată, nuanţată şi adaptată la nivel hipotalamic, unde centrul apetitului şi saţietăţii orchestrează principalii efectori periferici biochimici (fig. 3).

Principalii factori corelativi ai nutriţiei curente sunt : reglarea apetitului, saţietatea şi modularea complexă a aportului alimentar.

REGLAREA APETITULUI

Aportul alimentar este reglat complex prin mecanisme neuro-hormonale. Arcul reflex conţine : un sistem aferent (semnalele foamei şi saţietăţii), un centru nervos de integrare a informaţiilor şi elaborare de răspunsuri (hipotalamusul şi zona ariei prefrontale) şi un sistem efector (sistemul nervos simpatic şi parasimpatic) (28,29,30).

Sistemul aferent prin semnale ale foamei şi saţietăţii poate acţiona periferic şi/sau central.

Saţietatea are ca zonă iniţială de recepţie stomacul şi prima porţiune a intestinului, de unde baroreceptorii şi chemoreceptorii transmit semnale prin intermediul nervului vag centrului nervos din nucleul tractus solitarius (5). În acelaşi timp sunt eliberate şi o serie de semnale hormonale ale saţietăţii, pe termen scurt (colecistochinina-CCK, peptidul 1 glucagon-like-GLP-1 şi polipeptidul Y pancreatic-PYY) şi pe termen lung (insulina şi leptina) (31)

Colecistochinina - CCK este un peptid secretat în duoden, stimulat de prezenţa alimentelor. Acţiunea sa se exercită prin intermediul a două tipuri de receptori : tip A - prezenţi în tractul gastro-intestinal pe nervul vag şi tip B - în nucleul tractus solitarius şi aria postrema (32). Colecistochinina nu trece bariera hemato-encefalică, dar este sintetizată şi în creier (33). Ea inhibă apetitul (34,35), efectul anorexigen fiind probabil transmis prin aferenţe vagale. Se poate sugera că acest peptid acţionează ca un agent al saţietăţii pentru grăsimi (36).

Acţiunea colecistochininei este potenţată de leptină, acţiunea lor fiind sinergică

(37). Acţiunea anorexigenă poate fi cauzată şi de întârzierea evacuării gastrice, prin diminuarea motilităţii antrului şi creşterea contracţiei pilorului (33). Colecistochinina intervine ca un factor activ de secreţie a insulinei (insulin realising factor), cu efect puternic anorexigen.

Peptidul 1 glucagon-like - GLP-1 este alt peptid intestinal al saţietăţii, secretat în mucoasa cecului. Activitatea sa determină o "pauză ileală" (*ileal break*), inhibând evacuarea gastrică (31). Receptorii peptidului 1 glucagon-like îşi cresc expresia în timpul meselor bogate în grăsimi, sugerând o defensivă contra ingestiei unei diete hiperlipidice (31).

Peptidul 1 glucagon-like are rol în controlul glicemiei, stimulând secreţia de insulină şi inhibând-o pe cea de glucagon. Efectele lui sunt antagonizate de neuropeptidul Y, un neuropeptid orexigen (7).

Polipeptidul Y pancreatic - PYY este un peptid al saţietăţii eliberat rapid după prânzuri (reglare neurală a activităţii sale) (38). Subiecţii obezi au niveluri scăzute comparativ cu martorii, confirmând că acesta este activat fiziologic ca "stopper" al ingestiei alimentare (39).

Insulina joacă un rol important în reglarea pe termen lung a homeostaziei energetice (30) ; pe lângă efectul periferic, acţiunile sale se exercită şi la nivelul sistemului nervos central prin receptori pentru insulină la nivelul neuronilor ventro-mediali hipotalamici (40,41). Insulina injectată central inhibă apetitul. Creşterea postprandială a nivelului insulinei, permite acesteia trecerea prin bariera hemato-encefalică, unde la receptorii hipotalamici îşi manifestă efectul anorexigen. Recent s-a demonstrat că efectul central al insulinei este să scadă apetitul, în special pentru alimente ce conţin grăsimi sau sucroză, supraalimentarea cu aceşti nutrienţi la persoanele obeze fiind consecinţa rezistenţei centrale la insulină, fapt frecvent asociat obezităţii (42,43).

Experimente recente au demonstrat că insulina are şi efect de creştere a sintezei de leptină, prin stimularea expresării genei acesteia (44). Leptina creşte secreţia de insulină prin mecanism mediat central, rezultând că aceşti doi hormoni îşi coordonează reciproc activitatea (33) şi sunt esenţiali în procesele de reglare apetit/saţietate.

Leptina descrisă în 1994, este o proteină cu 167 aminoacizi, codată de gena ob/ob prezentă în ţesutul adipos (45). Leptina are efect anorexigen exercitat prin intermediul hipotalamusului (nucleul arcuat, nucleul ventro-medial - NVM). Când este administrată la şoareci are efect de scădere a apetitului şi a greutăţii corporale (45). Şoarecii cu gena ob/ob absentă şi fără receptori pentru leptină (db/db) au fenotip hiperfagic, hiperinsulinemic şi obez (45) (fig. 4). Nivelul plasmatic de leptină se corelează cu depozitele de grăsimi (mai ales cu adipozitatea subcutanată), putând fi astfel pusă în relaţie cu circumferinţa taliei şi a şoldului şi raportul talie/şold (46,47). Totuşi subiecţii obezi au niveluri crescute de leptină în comparaţie cu cei cu greutate normală, sugerându-se astfel existenţa unei rezistenţe la leptină în obezitate, similară rezistenţei la insulină (48,49).

Niveluri scăzute de leptină presupun şi rezerve scăzute de energie, care sunt semnalate nucleului ventro-medial, având ca efect reducerea consumului de energie, oprirea proceselor catabolice, apariţia foamei şi creşterea apetitului. În aceeaşi idee s-a demonstrat că nivelul plasmatic al leptinei este influenţat negativ şi de efortul fizic prelungit (scade nivelul leptinei), pe când efortul fizic intens dar de scurtă durată nu îi modifică nivelul plasmatic (50). Leptina este cea care semnalizează hipotalamusului iniţierea unor procese cu consum mare de energie (pubertatea sau graviditatea) (51, 52) şi este în relaţie cu majoritatea neurotransmiţătorilor şi neuromodulatorilor apetitului, centrali sau periferici : inhibă acţiunea hormonului de concentrare al melaninei, micşorează rata sintezei neuropeptidului Y, stimulează neuronii ce co-exprimă proopiomelanocortina C (POMC) şi transcriptor reglat de cocaină şi amfetamină (CART) şi intensifică efectul colecistochininei.

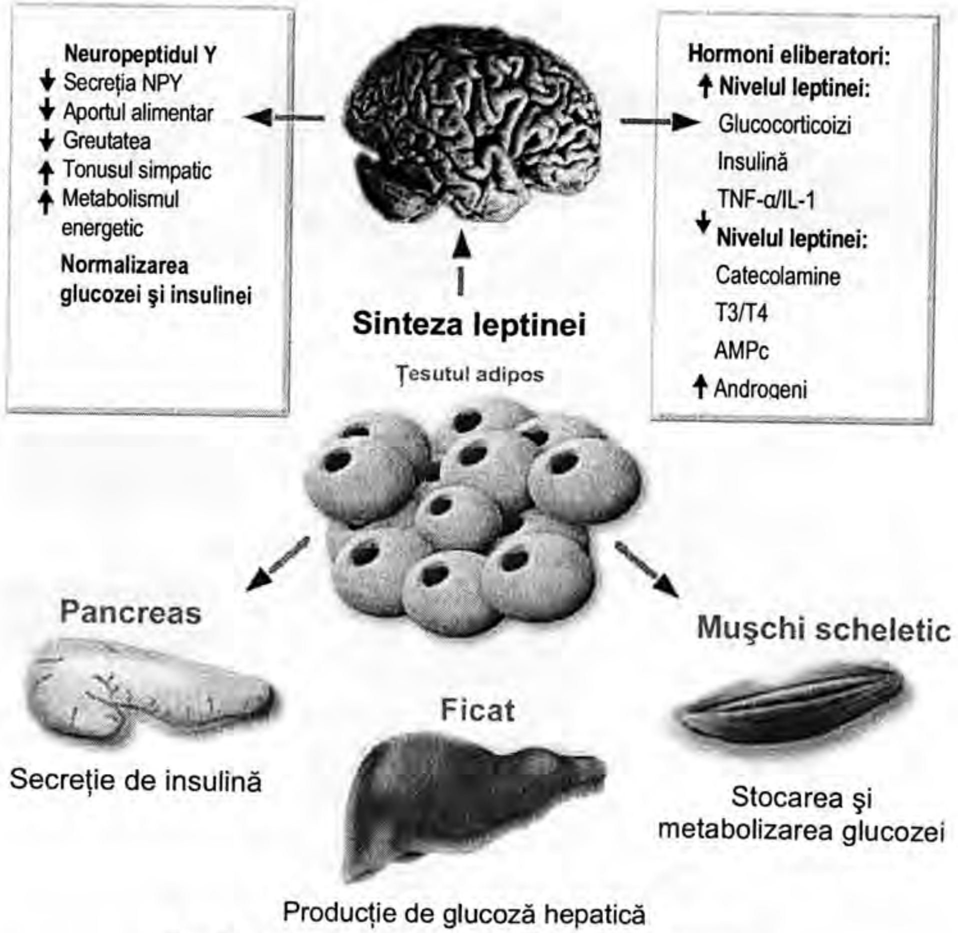


Fig. 4. Intervenţia leptinei în controlul aportului alimentar

Foamea este declanşată prin mecanisme complexe (fig. 5), determinate prin acţiunea unor semnale periferice (ghrelin) şi centrale (hormonul de concentrare a melaninei-MCH, galanina, orexine, peptide opioide).

Ghrelinul este un hormon periferic secretat în stomac, unde a şi fost descoperit în 1999 (33). Ghrelinul este orexigen (53,54). Locul de acţiune al ghrelinului este presupus a fi în hipotalamus, mai precis în nucleul arcuat, unde au fost găsiţi receptori pentru ghrelin (55), iar reglarea sa este sub control vagal (56,57). Acest lucru este demonstrat prin faptul că nivelul ghrelinului nu creşte numai în timpul restricţiilor alimentare, ci şi când o masă este "aşteptată", "imaginată" sau după prânzuri false. Aşadar semnalele foamei şi foamea sunt declanşate şi de aşteptarea mâncării, supt şi masticaţie. O dietă hipoproteică sau bogată în sucroză creşte nivelul seric de ghrelin, deci semnalele foamei sunt condiţionate şi de tipul macronutrienţilor consumaţi (58).

Ghrelinul are rol crucial în inducerea

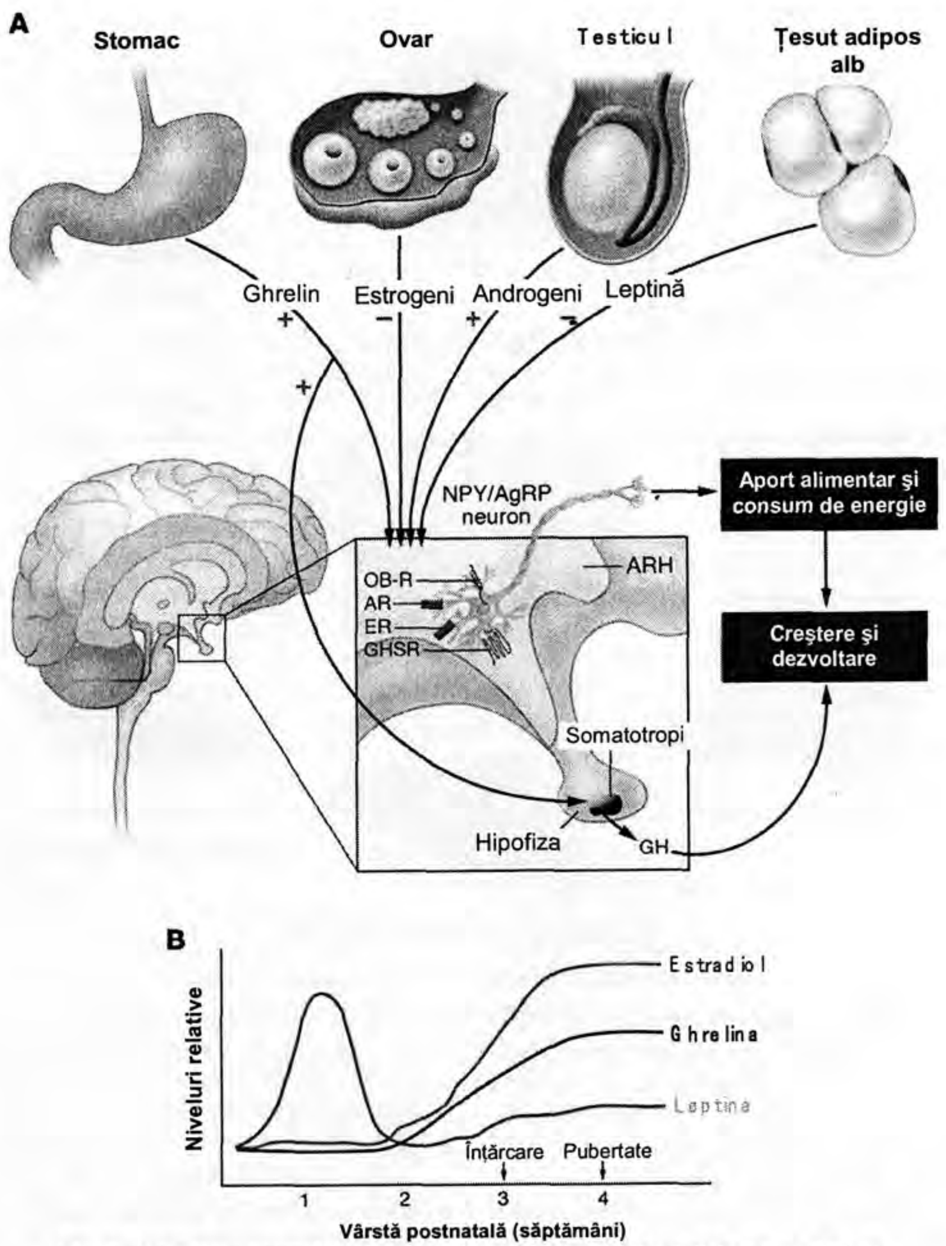

A
Stomac
Ovar
Testicul
Ţesut adipos alb
Ghrelin
Estrogeni
Androgeni
Leptină
+
−
+
−
+
NPY/AgRP neuron
Aport alimentar şi consum de energie
Creştere şi dezvoltare
ARH
OB-R
AR
ER
GHSR
Somatotropi
Hipofiza
GH
B
Niveluri relative
Estradiol
Ghrelina
Leptina
Înţărcare
Pubertate
1
2
3
4
Vârstă postnatală (săptămâni)

Fig. 5. Modularea aportului alimentar : steroizi, ghrelin, leptină de-a lungul vieţii

foamei în timpul dietelor, pacienţii care au pierdut 17% din greutatea corporală având niveluri semnificativ crescute de ghrelin (59). Pe de altă parte, pacienţii care au fost supuşi unei operaţii de by-pass gastric şi care au pierdut semnificativ din greutatea corporală, au mai mult succes în menţinerea scăzută a greutăţii, printr-un nivel scăzut de ghrelin (60,61).

Hormonul de concentrare a melaninei - MCH este eliberat de neuronii din hipotalamus, şi stimulează apetitul şi produce obezitate (62). Este implicat în procesele corticale de stimulare a apetitului de către proprietăţile organoleptice ale alimentelor şi acţionează sinergic cu neuropeptidul Y. Interferă şi căile de reglare a leptinei, activându-se înaintea acesteia (7).

Orexinele A şi B sunt două neuropeptide secretate în hipotalamus (63). Expresia orexinelor este stimulată de post şi hipoglicemie (64,65).

Galanina produsă în nucleii paraventriculari, are acţiune la nivel central - prin inhibarea eliberării insulinei şi corticosteronului şi de creştere a ingestiei de lipide şi glucide şi la nivel periferic stimulând secreţia acidă gastrică şi inhibând eliberarea insulinei şi corticosteronului (33).

Sistemului endocanabinoid a fost evidenţiat precoce în viaţa intrauterină (activitatea sa începe încă din perioada de nidare) şi s-a demonstrat că are o serie de funcţii vitale la făt şi nou-născut în formarea reflexului de succţiune şi iniţierea alimentaţiei (administrarea antagonistului receptorului canabinoid CB1 în prima zi de viaţă la şoareci a avut ca rezultat lipsa alimentării şi staţionarea în greutate, cu deces ulterior) (66). La nou-născut există un nivel crescut de endocanabinoizi şi receptori ai acestora în prima zi de viaţă, în hipotalamusul ventro-medial, reprezentând principalul stimul implicat în iniţierea alimentaţiei, supt, foame (66). Endocanabinoizii interacţionează cu multiple circuite hipotalamice şi sistemice, prin intermediul receptorilor orexigeni distribuiţi în tot organismul. Ei stimulează aportul alimentar. Activarea receptorilor canabinoizi creşte direct acţiunea enzimatică de formare a acizilor graşi de novo în ficat şi depozitarea lipidelor în celulele grase (fig. 6).

Endocanabinoizii au astfel efecte specifice în fiecare ţesut unde sunt localizaţi receptorii. În ţesutul adipos cresc lipogeneza, favorizează obezitatea abdominală şi dislipidemia, prin scăderea secreţiei adiponectinei şi adipokinei (67). În ţesutul musculo-scheletic inhibă aportul de glucoză şi creşte rezistenţa la insulină (68). Gastrointestinal anulează acţiunea semnalelor de saţietate (69), iar la nivel hepatic creşte fluxul de acizi graşi liberi, iniţiază dislipidemia şi rezistenţa la insulină (70). În hipotalamus endocanabinoizii integrează semnalele de la celelalte ţesuturi periferice, favorizând creşterea adipozităţii.

Există o activare a sistemului endocanabinoid la obezi, alterând homeostazia energetică prin stimularea aportului alimentar, creşterea sintezei de acizi graşi şi depozi-

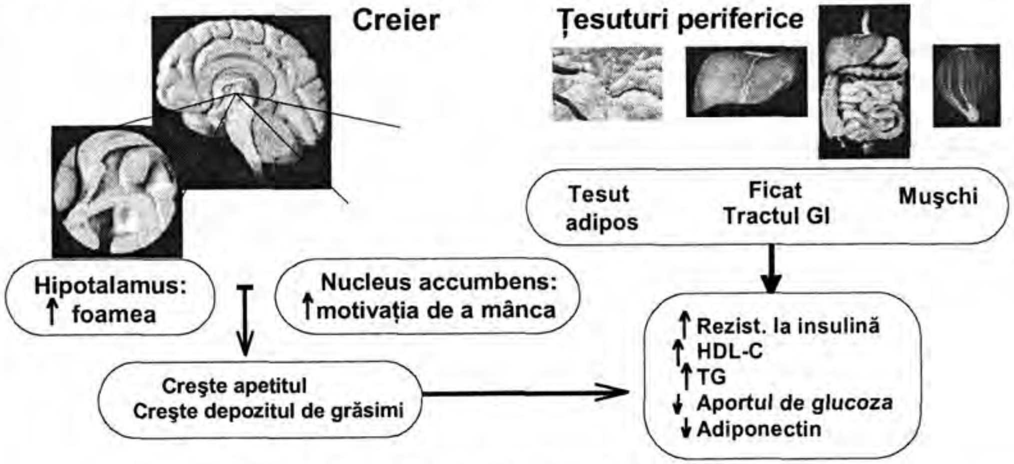

Creier
Ţesuturi periferice
Tesut adipos
Ficat
Tractul GI
Muşchi
Hipotalamus:
↑ foamea
Nucleus accumbens:
↑motivaţia de a mânca
Creşte apetitul
Creşte depozitul de grăsimi
↑ Rezist. la insulină
↑ HDL-C
↑ TG
↓ Aportul de glucoza
↓ Adiponectin

Fig. 6. Sistemul endocanabinoid - ţinte centrale şi periferice prin receptori

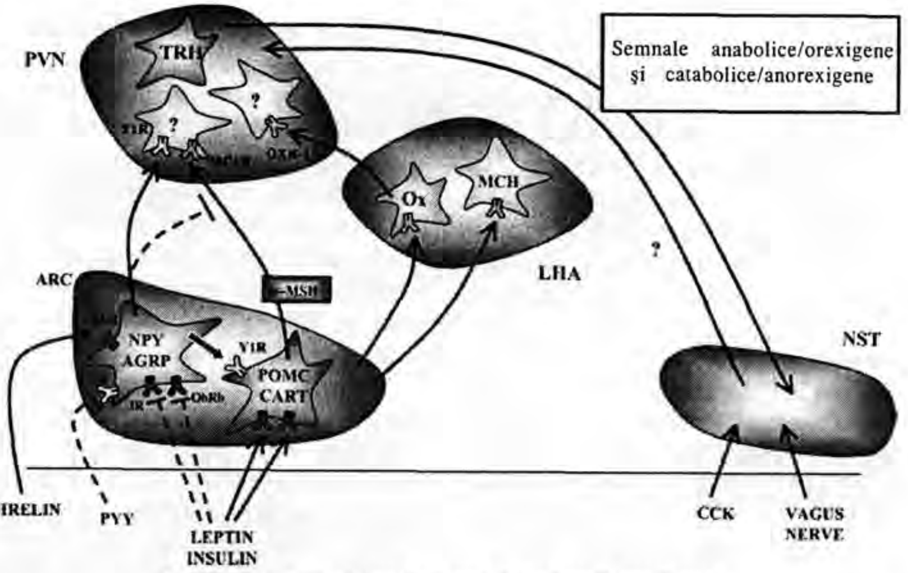


Fig. 7. Diagrama căilor implicate în controlul apetitului

tarea de grăsimi. Recent se utilizează în terapia obezităţii antagonişti ai receptorilor de endocanabinoizi (*Rimonabant*) (68).

Centrii reglatori şi integratori

Centrul de integrare al aferenţelor aportului şi consumului de energie al organismului este în nucleul ventro-medial hipotalamic şi nucleul arcuat. În 1940 s-a elaborat "modelul centrului dual", în care zona laterală a hipotalamusului acţionează ca centru al foamei "start feeding", iar zona centromedială ca centru al saţietăţii "stop feeding" (45). Acest centru dual primeşte aferenţe din nucleul arcuat. Nucleul arcuat este situat la baza hipotalamusului în jurul ventriculului III, corpii neuronali ai acestuia fiind protejaţi de bariera hemato-encefalică, ei fiind în contact cu circulaţia sistemică (fig. 7).

Nucleul arcuat are două populaţii de neuroni ce echilibrează balanţa energetică: o familie ce co-exprimă POMC (pro-opiomelanocortina C) şi CART (transcriptor reglat de cocaină şi amfetamină) şi o altă familie ce co-exprimă NPY (neuropeptidul Y) şi AgRP (peptid Agouti-related) (71).

Pro-opiomelanocortina C - POMC este originea melanocortinei (anorexigenă) centrală şi periferică, ce stimulează lipoliza, scăderea apetitului, modularea tensiunii arteriale şi a frecvenţei cardiace, are acţiuni antiinflamatoare, intervine în procese psihice.

Neuronii ce conţin POMC sunt în relaţie cu receptorii pentru leptină (ob/ob), astfel încât când nivelul de leptină creşte, neuronii sunt stimulaţi şi determină scăderea apetitului, ca şi creşterea activităţii simpatice (45). Prin activarea sistemului melanocortinic se obţine scăderea insulinei şi creşterea nivelului de glucoză plasmatică. Mutaţii la acest nivel sunt asociate cu obezitatea şi hiperfagia.

Transcriptorul reglat de cocaină şi amfetamină - CART este un peptid anorexigen din nucleul arcuat, a cărui infuzie hipotalamică opreşte apetitul, iar blocarea CART endogene determină foame (72). CART este stimulată de leptină şi inhibată în post (73,74).

Peptidul Agouti-related - AgRP este un peptid aproape identic cu proteina Agouti identificată la şoarecii galbeni şi alături de neuropeptidul Y reprezintă braţul orexigen al centrului nervos. AgRP este un antagonist pentru toţi receptorii MCRs, fiind inhibat de leptină. Antagonizarea MC3R şi MC4r creşte apetitul şi a greutatea (75).

Neuropeptidul Y - NPY este cel mai important neuropeptid orexigen, secretat în nucleul arcuat ca răspuns la restricţia alimentară şi nevoi energetice crescute (76,77).

Atât leptina, cât şi insulina inhibă expresia neuropeptidului Y (78,79). S-a constatat recent că în timp ce consumul de grăsimi, în special nesaturate reduce nivelul neuropeptidului Y (80,81), alimentaţia ce conţine sucroză creşte expresia lui (82).

INTEGRAREA SEMNALELOR PERIFERICE ŞI CENTRALE

Activarea braţului orexigen se realizează prin fixarea ghrelinului pe receptorii localizaţi pe neuronii care eliberează complexul neuropeptid Y şi AgRP, având ca efect creşterea ingestiei de alimente şi lipogeneză (33). În timpul ingestiei nivelurile de insulină şi leptină cresc, ducând la sinteza şi clivarea POMC şi CART, care acţionează prin MC4R şi diminuă apetitul. Pe de altă parte cei doi hormoni inhibă direct braţul orexigen NPY - AgRP, limitând ingestia şi în acest mod (33).

Leptina, ghrelinul şi insulina reprezintă elementele principale care asigură coordonarea centrală a comportamentului alimentar, asigurând legătura dintre intestin, pancreas, adipocite, hipotalamus şi hipofiză.

Mecanismele principale prin care apare obezitatea şi principalii factori de risc sunt: cei ereditari, greutatea mare la naştere, greutatea mică la naştere, reboundul adipozitar precoce, factori de risc alimentar ulteriori, sedentarismul şi scăderea activităţii fizice.

GREUTATEA MARE LA NAŞTERE

Studii recente au stabilit că apetitul este programat fetal şi perinatal, iar relaţia dintre obezitate şi alterarea sistemelor implicate în reglarea apetit / saţietate începe în timpul sarcinii şi alăptării (45).

Nutriţia fetală şi neonatală sunt importante pentru determinarea riscului tardiv de obezitate. Neuropeptidul Y este prezent în hipotalamus la o vârstă gestaţională de 21 de săptămâni, moment în care începe să se dezvolte şi conexiunile dintre nucleul arcuat şi nucleul paraventricular (83).

Astfel, nutriţia maternă deficitară în timpul sarcinii a fost asociată cu alterări ale apetitului la copil. S-a putut demonstra că mamele cu un indice de masă corporală ridicat, au avut copii cu greutate mare la naştere, aceşti copii având un risc crescut pentru obezitate (84). De asemenea, este cunoscut că 50% din copiii născuţi din mame diabetice au un indice de masă corporală peste percentilul 90 (85).

GREUTATEA MICĂ LA NAŞTERE

Aparent contrariant, la copiii cu greutate mică la naştere există o tendinţă spre un indice de masă corporală ridicat, iar la viitorul adult adipozitatea va avea distribuţie abdominală (86,87). Prematurii au acelaşi risc mare de a dezvolta obezitate ca şi copii cu greutate mare la naştere (84). În sprijinul acestei idei vin şi concluziile unui studiu german Deutsch Hunger Winter - care relevă că bărbaţii care erau fetuşi în iarna de foamete din 1944 au avut în proporţie ridicată un indice de masă corporală crescut la maturitate (45,88). Ca explicaţie, Hales şi Barker (89) în 1992 au emis ipoteza "fenotipului economic" (zgârcit) care susţine că fătul se adaptează prin răspuns la nutriţia fetală redusă adoptând "strategii" utile creşterii şanselor de supravieţuire postnatală, astfel că dezvoltarea creierului este prezervată cu preţul sacrificării muşchilor, rinichilor şi pancreasului endocrin, având în plus o predispoziţie pentru a stoca nutrienţii sub formă de grăsimi. Conform acestei opinii, ar fi mai prudent ca fătul să menţină condiţii de nutriţie deficitară postnatal (fig. 8). Prin programe dietetice de recuperare, se recomandă o raţie alimentară suplimentară sau hiperalimentaţie (strategie de bază în nutriţia prematurilor).

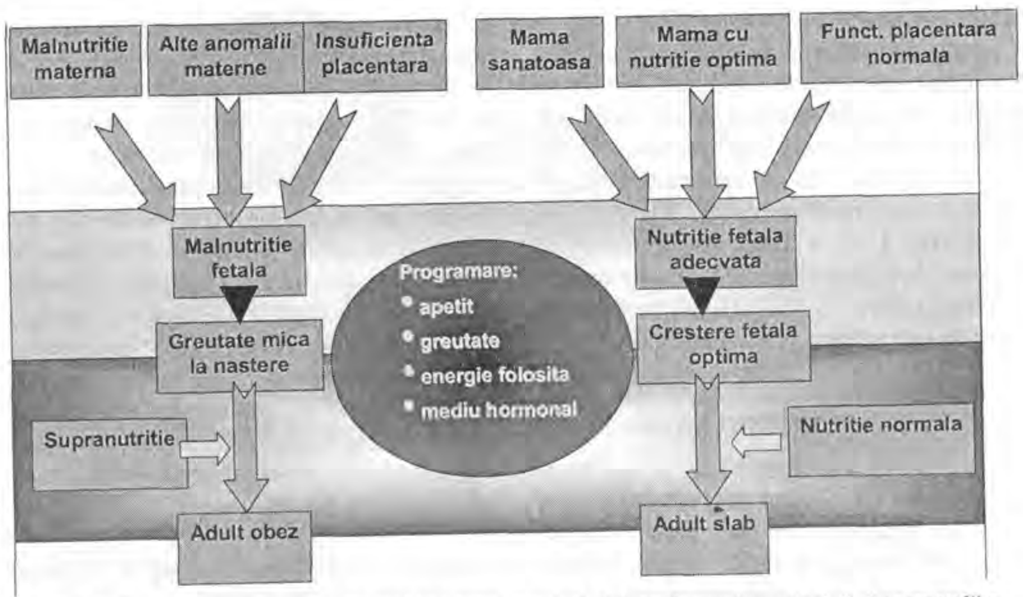


Fig. 8. Relaţia dintre nutriţia mamei în timpul sarcinii şi dezvoltarea intrauterină şi postnatală a copilului

crescând astfel riscul pentru obezitate, diabet zaharat de tip 2, sindrom metabolic (45). În special dietele hiperproteice determină acest risc major şi prin intensificarea administrării substanţelor plastice se exagerează cu recomandarea regimurilor hiperproteice, creatoare de riscuri pentru obezitate.

Există şi ipoteza implicării leptinei în dezvoltarea obezităţii la copiii cu greutate mică la naştere. Nivelul de leptină este scăzut la aceşti sugari (45), încât în această situaţie, leptina se transformă dintr-un hormon anorexigen, într-un semnal important al foamei.

Viaţa fetală şi neonatală sunt perioade critice pentru dezvoltare şi creştere şi prin urmare afectarea nutriţiei în această perioadă determină apariţia obezităţii cu toate consecinţele ei.

Pancreasul copilului conţine jumătate din masa adultă de celule â la vârsta de un an, încât există disfuncţii ale homeostaziei glicemiei în această perioadă. Studii în Hertferdshire (89) au arătat că bărbaţii cu greutate mică la naştere au un risc de 6 ori mai mare de a dezvolta diabet zaharat.

Alte studii (90) emit ipoteza existenţei unei susceptibilităţi genetice la insulinorezistenţă sau o disfuncţie a celulelor â pancreatice care produce insuficienţă de creştere in utero şi la o greutate mică la naştere, cu afectarea metabolismului glicemic în viaţa adultă. Au fost identificate şi mutaţii în gena glucokinazei asociate cu greutate mică la naştere şi dezvoltarea unei forme rare monogenice de diabet zaharat (MODY - diabet al tânărului cu debut la maturitate) (45).

Copiii cu greutate mică la naştere au adesea şi afectare renală caracterizată prin existenţa unui număr redus de nefroni, cu arie de filtrare glomerulară scăzută, creşterea retenţiei de Na^+ şi a fluidului extracelular, determinând debit cardiac, rezistenţă periferică şi tensiune arterială crescute. Aceste consecinţe fac excesivă presiunea de filtrare glomerulară, determinând scleroză glomerulară şi iniţiază astfel un cerc vicios, aceşti copii putând avea rinichi mici şi hipertensiune arterială, mai ales în condiţiile

obezităţii ulterioare (45).

REBOUNDUL ADIPOZITAR PRECOCE

Dinamica indicelui de masă corporală are particularităţi la copil prin o creştere rapidă în greutate în perioada 0 - 1 an, apoi curba ponderală are o pantă lent crescătoare în perioada 1 - 6 ani şi un rebound al adipozităţii după vârsta de 6 ani (91). Un studiu pe 406 băieţi şi 397 fete prin măsurarea indicelui de masă corporală la 3, 5, 7, 9 şi 11 ani a relevat relaţia între vârsta de rebound a adipozităţii şi riscul pentru obezitate (92). Comparaţia indicelui de masă corporală la copii obezi şi cei normali arată că o creştere masivă precoce este factor important de risc (92).

În ultimii 30 de ani vârsta de rebound a adipozităţii a diminuat de la 6,5 ani la 5 ani, acest fapt fiind corelat cu creşterea incidenţei obezităţii. Scăderea vârstei de rebound a adipozităţii creşte riscul pentru obezitate la copii (93). Sugari şi copii obezi sunt supuşi unor mari riscuri metabolice ulterioare. Copilul obez nu reprezintă un motiv de amuzament, nici un prilej de ironie sau satisfacţie.

Risc enorm pentru obezitate îl constitue alimentaţia incorectă. În timp ce peptidele reglatoare ale apetitului sunt implicate în reglarea alimentaţiei de statusul energetic al organismului, o serie de alte procese înclină balanţa energetică spre supraalimentare ducând la creşterea în greutate (31).

Alimentaţia naturală reprezintă un factor de protecţie pentru apariţia obezităţii la copil (45,78,94). Acest lucru se datorează existenţei unui aport alimentar în concordanţă cu nevoile energetice la cei alimentaţi natural, faţă de cei cu alimentaţie artificială, alăptarea reglând controlul apetitului pe termen lung. Alimentaţia la sân reduce obezitatea la 4 ani la sugarii caucazieni ale căror mame nu au fumat în timpul sarcinii, iar alăptarea a durat cel puţin 6 saptămâni. Un alt studiu a comparat prevalenţa obezităţii la copii la vârsta începerii şcolii, aceasta apărând la 4,5% dintre cei alimentaţi artificial, în comparaţie cu 2,8% dintre cei alimentaţi la sân (45). Alimentaţia la sân destinde stomacul şi influenţează pozitiv balanţa apetit/saţietate. Un alt avantaj al laptelui de mamă este că, prin conţinutul glucidic adecvat, anulează imediat durerea şi stressul copilului (78), cu efect benefic antistress. Dietele hiperproteice la sugar sunt un element important de risc pentru obezitatea ulterioară şi de asemenea calitatea proteinelor utilizate în alimentaţia mixtă şi artificială.

Volumul prânzului şi conţinutul acestuia sunt de mare importanţă pentru reglarea apetit/saţietate, astfel că obiceiurile alimentare trebuie controlate. Peptidele gastrointestinale ale saţietăţii răspund la volum mare alimentar, care destinde stomacul, promovând saţietatea şi prin întârzierea evacuării gastrice, prânzurile de dimensiuni mici - “gustările” neputând realiza această reglare periferică. Grăsimile şi sucroza stimulează apetitul, determinând supraconsum alimentar. Sucroza dizolvată în lichide este un stimulator mai puternic decât în forma sa solidă (95), astfel că obiceiurile alimentare ale noilor generaţii de a consuma excesiv gustări de tip fast-food (96), mai ales alimente grase în combinaţie cu băuturi răcoritoare dulci (97), sunt un factor important predispozant pentru obezitate (31). Consumul de sucroză stimulează sinteza de ghrelin, semnal al foamei (98), precum şi accelerarea evacuării gastrice. Semnalele saţietăţii ca leptina nu sunt activate cu prânzuri bogate în grăsimi (73), ci dimpotrivă aceşti nutrienţi cresc expresia unor compuşi implicaţi în semnalizarea foamei (galanina şi orexinele) (99).

Se ştie că alterarea sistemului normal de reglare a apetitului de către sucroză şi grăsimi nu este singurul care determină hiperfagie, alături de el acţionând cu mare efect şi "declanşarea sistemului de recompensă" (74). Mecanismul de activare al acestui sistem este cuplat cu stimularea unor neurotransmiţători clasici ca dopamina din nucleul accumbens sau sistemul endocanabinoid (fig. 10). Motivaţia consumului de dulciuri şi grăsimi este dată de capacitatea acestora de a atenua stresul prin peptide opiacee ca prodinorfina şi dinorfina (100). Naloxona, agonist opioid, este foarte eficientă în scăderea apetitului la subiecţi care sunt cunoscuţi a fi mari consumatori de dulciuri şi grăsimi (31). Sucroza din băuturile răcoritoare este cel mai puternic factor declanşator pentru sistemul de recompensă (31) (fig. 9).

Un rol important în obezitate îl are scăderea activităţii fizice şi sedentarismul. S-a demonstrat că exerciţiul fizic intervine în reglarea apetitului pe termen scurt şi lung, crescând sensibilitatea sistemelor saţietăţii, influenţând gustul şi alegerea alimentelor. În timpul şi după efortul fizic intens exista anorexie datorită redistribuirii fluxului sangvin spre musculatura scheletică (45).

Existenţa actuală a preocupărilor sedentare la copii : jocuri video, la calculator, privitul îndelungat la televizor, în combinaţie cu consumul de gustări în timpul acestor activităţi predispun la obezitate. Îngrijorătoare este preferinţa copiilor pentru aceste activităţi în detrimentul plimbărilor, mersului pe bicicletă, activităţilor în aer liber. O sinteză a studiilor actuale referitoare la consumul energetic al copiilor a arătat că rata de consum a scăzut cu 20% (101). Consum energetic eficient, apare abia dupa două săptămâni şi acest fenomen trebuie cunoscut şi relatat familiei.

Există studii care acreditează ideea influenţei relaţiei părinte-copil asupra modului de activitate fizică a copilului (102). Inactivitatea părinţilor, mai ales a mamei constituie un puternic factor de predicţie pentru inactivitatea copilului.

Relaţia obezităţii cu alterarea sistemelor de reglare apetit/saţietate este certă şi începe încă din viaţa fetală, impunându-se revoluţionarea strategiilor profilactice şi terapeutice ale acestei boli (45).

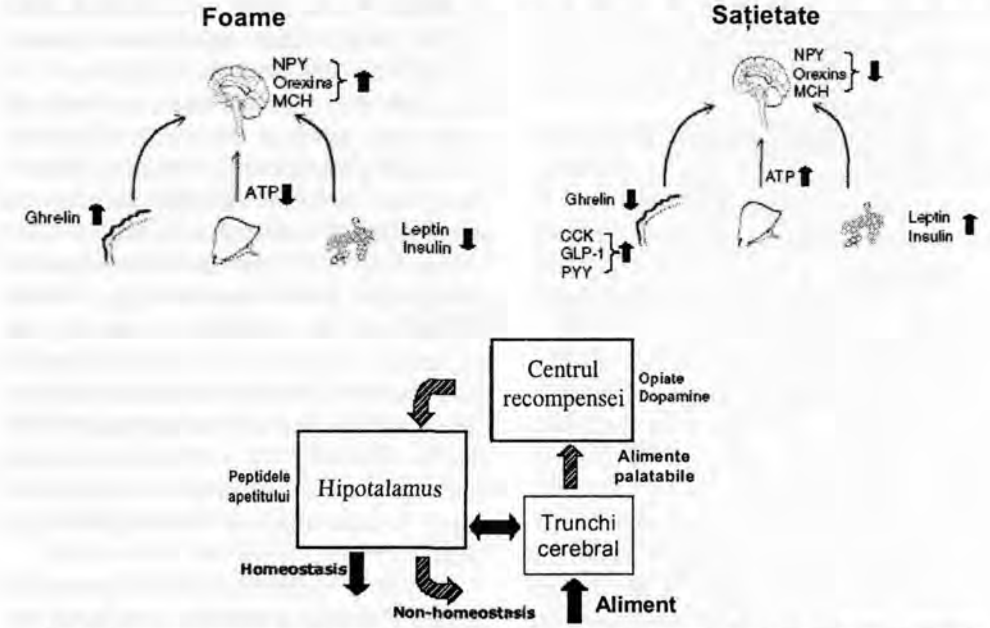


Fig. 9. Reglarea apetitului şi saţietăţii prin ghrelin, leptină, insulină şi intervenţia centrului de recompensă

Nutriţia precoce controlează şi reglează apetitul pe termen lung astfel încât o creştere postnatală intensă este periculoasă pentru viitorul copilului. Ţinând cont de aceste aspecte trebuie intervenit în alimentaţia copilului încă din primele zile de viaţă pentru a evita apariţia obezităţii mai târziu.

Alimentaţia naturală are rol covârşitor în menţinerea imediată şi pe termen lung a homeostaziei nutriţionale, prin menţinerea unui aport caloric adecvat nevoilor organismului de la această vârstă, precum şi prin o serie de alte avantaje imunologice, afective, sociale, economice. Mamele trebuie încurajate să alăpteze pe o perioadă cât mai mare în ciuda unor inconveniente minore.

În cazul necesităţii alimentaţiei artificiale şi/sau mixte se va alege un preparat adaptat cu proprietăţi utile, care să conţină necesarul proteic, fără a fi însă hiperproteic şi cu conţinut de proteine superioare calitativ. De asemeni, se vor evita preparatele hiperglucidice laptele utilizat trebuie să fie hipoglucidic, dar să conţină acizi graşi esenţiali (omega 3) şi glucide indicate vârstei şi greutăţii, cu evitarea alimentelor cu indice glicemic mare.

Diversificarea alimentaţiei este o etapă complexă în care se va contura viitorul comportament alimentar al copilului, de aceea trebuie să fie facută corect şi după reguli stabilite, abia după vârsta de 5 luni. Se va evita cu stricteţe diversificarea precoce, care creşte şi riscul alergiei alimentare. Trebuie respectată încă din acest moment repartiţia calorică zilnică pe prânzuri şi anume : 15% din necesarul caloric pe zi la micul dejun, 40% la prânz, 35% la cină şi câte 5% pentru cele două gustări din timpul zilei. Trebuie evitate gustările numeroase între prânzuri, precum şi lichidele dulci, care distrug echilibrul foame/saţietate şi cresc nejustificat apetitul.

La copii mai mari de mare importanţă

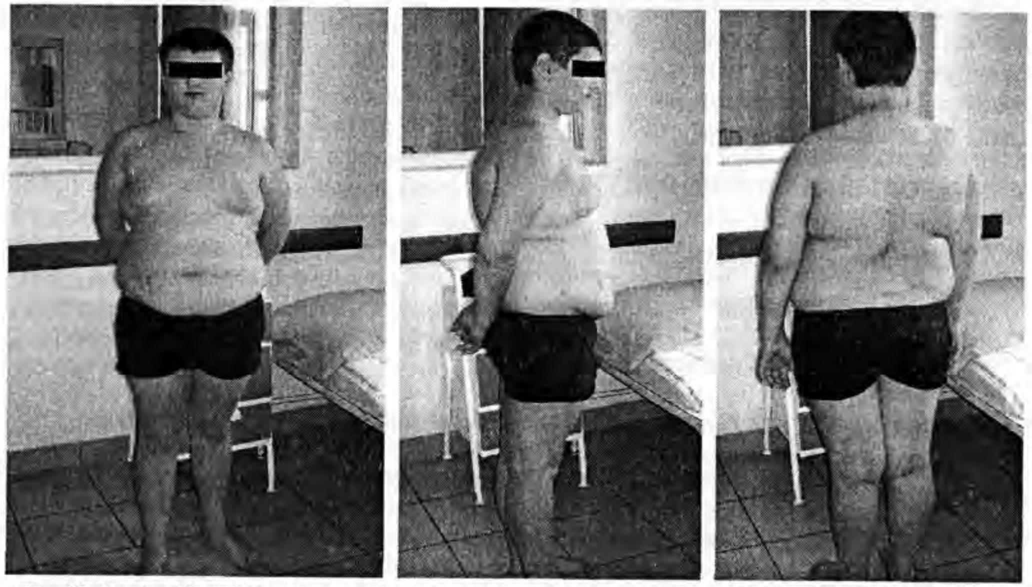


Fig. 10. G. A., 10 ani, obezitate gradul II, cu talie +1 DS şi greutate +3 DS, din al cărui istoric se reţine că este un fost prematur gradul II, care a fost alimentat natural pentru o scurtă perioadă, urmând apoi o alimentaţie artificială, hiperproteică, fiind diversificat precoce. Deşi este la o vârstă tânără, se constată apariţia complicaţiilor asociate obezităţii, fiind decelată o tensiune arterială de 140/70 mmHg, cu puls de 80 bătăi/minut, precum şi prezenţa unei hiperglicemii (167 mg/dl) şi hiperinsulinemii (54 mU/l)

este câştigarea adeziunii pacientului în cazul instituirii dietei, acceptarea unui program de dietă pentru evitarea eşecului. Trebuie realizată o restricţie calorică moderată, progresivă, astfel încât să fie suportabil pentru copil. Încurajarea exerciţiului fizic, precum şi susţinerea psihologică sunt importante în atitudinea terapeutică.

Perioadele prenatală şi postnatală influenţează aportul energetic, comportamentul alimentar şi longevitatea. Programarea precoce a apetitului şi saţietăţii permite controlul acestora ca element crucial în reducerea prevalenţei obezităţii şi a comorbidităţilor de mare risc asociate pe termen lung. Este necesară interpretarea corectă a factorilor de predicţie şi supravegherea comportamentului alimentar la copii cu risc.

Alimentaţia sugarului este o responsabilitate a mamei, a familiei, a medicilor, dar şi a întregii societăţi care trebuie să se implice. Trebuie reinstaurată supremaţia eficienţei alimentaţiei naturale, alimentaţia artificială şi mixtă trebuie aplicată ştiinţific, diversificarea trebuie considerată un moment de răscruce în viaţa copilului. Calitatea alimentelor trebuie să preocupe mai mult decât cantitatea.

MĂSURI PRACTICE DE INSTITUIT PRECOCE

- încurajarea alimentaţiei naturale prin programe educaţionale şi combaterea administrării alimentaţiei artificiale în maternităţi ;
- consilierea mamei în cazul instituirii alimentaţiei artificiale sau mixte ;
- alegerea preparatelor individualizat pentru fiecare sugar ;
- diversificarea tardivă (după 5-6 luni) pentru alimente solide ;
- evitarea dietelor hiperproteice ca regulă în nutriţia prematurilor ;
- utilizarea proteinelor de calitate în formulele de lapte ;
- includerea de acizi omega 3 în dieta sugarului şi a copilului cu risc pentru obezitate ;
- evitarea rebound-ului adipozitar precoce prin măsuri educaţionale ;
- profilaxia şi tratamentul obezităţii copilului în fazele precoce ;
- evitarea alimentelor fast-food la preşcolari şi şolari ;
- reducerea cantitaţii de lichide dulci, acidulate ;
- promovarea activităţii fizice la copii ;
- supravegherea curbelor de creştere în greutate prin colaborarea medic-părinţi, implicarea mass-mediei, şcolii în alimentaţia publică ;
- încurajarea alimentaţiei naturale prin programe educaţionale şi combaterea
- responsabilizarea familiei şi a întregii societăţi este esenţială pentru iniţierea unor evenimente nutriţionale fără risc pentru obezitate.

BIBLIOGRAFIE

1. de Onis M, Blössner M. Prevalence and trends of overweight among preschool children in developing countries. *Am J Clin Nutr* 2000 ; 72 (4) : 1032-1039.
2. de Onis M, Frongillo EA, Blössner M. Is malnutrition declining ? An analysis of change in levels of child malnutrition since 1980. *Bull WHO* 2000 ; 78 : 1222-1233.
3. de Onis M, Blössner M, Borghi E, Morris R, Frongillo EA. Methodology for estimating regional and global trends of child malnutrition. *Int J Epidemiol* 2004 ; 33 : 1260-1270.
4. de Onis M, Blössner M, Borghi E, Frongillo EA, Morris R. Estimates of global prevalence of childhood underweight in 1990 and 2015. *JAMA* 2004 ; 291 : 2600-2606.
5. Munteanu RA. Obezitatea primară la copil (II) Importanţa obezităţii la copil, definiţie, epidemiologie, metode de evaluare. *Rev Rom Ped* 2005 ; LIV (3) : 260-267.
6. Brown LR. Obesity epidemic thretens health in exercise-deprived societies (Worldwatch Institute Internet release). Available : www.worldwatch.org/chairman/issue/001219.
7. Popa I, Brega D, Alexa A, Drăgan M, Raica M. *Obezitatea copilului şi ţesutul adipos*. Timişoara : Ed Mirton, 2001.
8. Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment : expert committee recommendations. *Pediatrics* 1998 ; 102 : E29.
9. Troiano RP. Overweight prevalence and trends for children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995 ; 149 : 1085-1091.
10. *** Institut National de le Sante et de la Recherche medicale. Expertise colective. *Obesite - Depistage et prevention chez l'enfant*. Paris : Inserm, 2000, 17-47.
11. Finkelstein EA, Fiebelkorn IC, Wang G. State-level estimates of annual medical expenditures attributable to obesity. *Obes Res* 2004 ; 12 (1) : 18-24.
12. Bristol-Myers JR. Squibb Canada-sponsored symposium *Metabolic complications : new insights and evolving management strategies*, University of California, San Francisco, August 14, 2006.
13. Graur M. *Obezitatea*. Iaşi : Ed. Junimea, 2004.
14. Lustig RH. The neuroendocrinology of childhood obesity. *Ped Clin N Am* 2001 ; 48 (4) : 909-930.
15. Pavel I, Sdrobici D, Dumitrescu C. *Obezitatea*. Bucureşti, 2000.
16. Popa I. *Copilul obez, probleme actuale în pediatrie*. vol 3. Tulcea : Ed. Inedit, 1994, 138-163.
17. Zabransky S, Weinand C, Schmidgen A et al. Saarland Growth Study : percentile charts for height, weight, and body mass index (BMI) for boys and girls, 4-18 years old, in Saarland. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2000 ; 50 (7) : 145-152.
18. Behrman RE, Kliegman R, Nelson WE editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th ed. WB Saunders Comp, 1995, 169-172.
19. *** NRC. National Research Council. *Diet and Health : Implications for Reducing Chronic Disease Risk*. Washington, DC : National Academy Press, 1989, 563.
20. Stunkard AJ, Wadden TA. *Obesity : Theory and Therapy*. 2nd ed. New York : Raven Press, 1993.
21. Schroeder DG, Martorell R. Fatness and body mass index from birth to young adulthood in a rural Guatemalan population. *Am J Clin Nutr* 1999 ; 70 (suppl) : 137-144.
22. *** World Health Organization. *Obesity : preventing and managing the global epidemic*. Report of WHO Consultation, Geneva, 3-5 Jun 1997, Geneva : WHO 1998.
23. Malina RM, Katzmarzyk PT. Validity of the body mass index as an indicator of the risk and presence of overweight in adolescents. *Am J Clin Nutr* 1999 ; 70 (suppl) : 131-136.
24. Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy x-ray absorptiometry, in children aged 3-19 years old. *Am J Clin Nutr* 2000 ; 72 (2) : 490-495.
25. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide : international survey. *BMJ* 2000 ; 20 (7244) : 1240-1243.
26. Himes JH. Agreement among anthropometric indicators identifyng the fattest adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999 ; 23 (suppl) : 18-21.
27. Maffeis C. Childhood obesity : the genetic-environmental interface. *Best Pract Res Cl En* 1999 ; 13 (1) : 31-46.
28. Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From lesion to leptin. Hypotalamic control of food intake and body weight. *Neuron* 1999 ; 22 : 221-232.
29. Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DG et al. Insulin and the regulation of energy balance : Update1994. *Endocrinol Rev* 1994 ; 2 : 109-113.
30. Schwartz MW, Woods SC, Porte D et al. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000 ; 404 : 661-671.
31. Erlanson-Albertsson C, Zetterström R. The global obesity epidemic : Snacking and obesity may start with free meals during infant feeding. *Acta Paed* 2005 ; 1523-1531.
32. Moran TH, Ladenheim BE. Identification of receptor populations mediating the satiating actions of brain and gut peptides. In : Smith GP editor. *Satiation : From Gut to Brain*. New York : Oxford University Press, 1998, 126-163.
33. Munteanu RA. Obezitatea primară la copil (III). Etiopatogenie. *Rev Rom Ped* 2005 ; LIV (3) : 268-286.

34. Kissileff HR, Carretta JC, Geliebter A, Pi-Sunyer FX. Cholecystokinin and stomach distension combine to reducefood intake in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003 ; 285 : 992-998.
35. MacIntosh CG, Morley JE, Wishart J et al. Effect of exogenous cholecystokinin (CCK)-8 on food intake and plasma CCK, leptin and insulin concentrations in older and young adults : evidence for increased CCK activity as a cause of the anorexia of aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 5830-5837.
36. Matzinger D, Gutzwiller JP, Drewe J et al. Inhibition of food intake in response to intestinal lipid is mediated by cholecystokinin in humans. *Am J Physiol* 1999 ; 277 : 1718-1724.
37. Hoppin AG, Kaplan LM. The leptin era : New insight into the mechanismus of body weight homeostasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999 ; 29 : 250-264.
38. Soffer EE, Adrian TE, Launspach J, Zimmerman B. Meal-induced secretion of gastrointestinal regulatory peptides is not affected by sleep. *Neurogastroenterol Motil* 1997 ; 9 : 7-12.
39. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ et al. Gut hormone PYY (3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002 ; 418 : 650-654.
40. Baskin DG, Wilcox BJ, Figlewicz DP et al. Insulin and insulin-grouth factor in the CNS. *Trends Neurosci* 1988 ; 11 : 107-111.
41. Baura GD, Foster DM, Porte D et al. Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo : A mechanism from regulated insulin delivery to the brain. J Clin Invest, 92, 1824-1830, 1993.
42. Air EL, Strowski MZ, Benoit SC et al. Small molecule insulin mimetics reduce food intake and body weight and prevent development of obesity. *Nat Med* 2002 ; 8 : 179-183.
43. Sipolis AJ, Bayer J, Bennett R, Figlewicz DP. Intraventricular insulin decreases kappa opioid-mediated sucrose intake in rats. *Peptides* 2002 ; 23 : 2181-2187.
44. Hill RA, Margetic S, Pegg GG, Gazzola C. Leptin : its pharmacokinetics and tissue distribution. *Int J Obes* 1998 ; 22 : 765-770.
45. Cripps RL, Martin-Gronert MS, Ozanne SE. *Fetal and Perinatal Programing of Appetite.* Cambridge, UK : Clinical Science, 2005, 109.
46. Staigner H, Tschritter O, Machann J et al. Relationship of serum adiponectin and leptin concentrations with body fat distribution in humans. *Obes Res* 2003 ; 11 (3) : 368-372.
47. Considine RV, Sinha MK, HeimanML et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 292-295.
48. Keim NL, Stern JS, Havel PJ. Relation between circulating leptin concentrations and appetite during a prolonged, moderate energy deficit in women. *Am J Clin Nutr* 1998 ; 68 : 794-801.
49. Dallogeville J, Hequet B, Lebel P et al. Short term response of circulating leptin to feeting and fasting in man : influence of circadian cycle. *Int J Obes* 1996 ; 22 : 728-733.
50. Pombo M, Herrera-Justiniano E, Considine RV et al. Nocturnal rise of leptin in normal prepubertal and pubertal children and in patients with perinatal stalk-transection syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 2751.
51. Chehab FF, Mounzih K, Lu R et al. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 1997 ; 275 : 88-90.
52. Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys : Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 1066-1070.
53. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T et al. Stomach is a majour source of circulating ghrelin and feeding state determines plasme ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 4753-4758.
54. Lee HM, Wang G, Englander EW, Kojima M, Greeley GH Jr. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion : enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine and dietarymanipulations. *Endocrinol* 2002 ; 143 : 185-190.
55. Wren AM, Small CJ, Fribbens CV et al. The hypotalamic mechanism of the hypophysiotropic action of ghrelin. *Neuroendocrinol* 2002 ; 76 : 316-324.
56. Williams DL, Grill HJ, Cummings DE, Kaplan JM. Vagotomy dissociates short- and long-term controls of circulating ghrelin. *Endocrinol* 2003 ; 144 : 5184-5187.

57. Konturek SJ, Pepera J, Zabielski K et al. Brain-gut axis in pancreatic secretion and appetite control. *J Physiol Pharmacol* 2003 ; 54 : 293-317.
58. Williams DL, Cummings DE. Regulation of ghrelin in physiologic and pathophysiologic states. *JCI* 2005 ; 115 (12) : 1323-1325.
59. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1623-1630.
60. Cummings DE, Shannon MH. Ghreelin and gastric bypass : is there a hormonal contribution to surgical weight loss ? *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 2999-3002.
61. Fruhbeck G, Diez Caballero A, Gill MJ. Fundus functionality and ghrelin concentrations after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 308-309.
62. Yeo GS, Lank EJ, Farooqi IS, Keogh J, Challis BG, O'Rahilly S. Mutations in the human melanocortin-4 receptor gene associated with severe familial obesity disrupts receptor function through multiple molecular mechanisms. *Hum Mol Genet* 2003 ; 12 : 561-574.
63. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M et al. Orexins and orexin receptor : a family of hypotalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998 ; 92 : 696.
64. Diano S, Horvarth B, Urbanski HF, Sotonyi P, Horvarth TL. Fasting activates the nonhuman primate hypocretin (orexin) system and its postsynaptic targets. *Endocrinol* 2003 ; 144 : 3774-3778.
65. Wortley KE, Chang GQ, Davydova Z, Leibowitz SF. Peptides that regulate food intake : orexin gene expression is increased during states of hypertriglyceridemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003 ; 284 : 1454-1465.
66. Fride E. The endocannabinoid-CB receptor system : importance for development in pediatric disease. *Neuroendocrinol Letters* 2004 ; 25(1) : 24-30.
67. Bensaid M, Gary-Bobo M, Esclangon A et al. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acrp30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol* 2003 ; 63 : 908-914.
68. Liu YL, Connoley IP, Wilson CA, Stock MJ. Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 on oxygen consumption and soleus muscle glucose uptake in Lep(ob)/Lep(ob) mice. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2005 ; 29 : 183-187.
69. Gomez R, Navarro M et al. A peripheral mechanism for CB1 cannabinoid receptor-dependent modulation of feeding. *J Neurosci* 2002 ; 22 : 9612-9617.
70. Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 1298-1305.
71. Schwartz MW. Brain pathways controlling food intake and body weight. *Exp Biol Med* 2001 ; 226 : 978-981.
72. Kristensen P, Judge ME, Thill L et al. Hypotalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 1998 ; 393 : 72-76.
73. Douglas J, McKinzie AA, Couceyro P. PCR differential display identifies a rat brain mRNA that is transcriptionally regulated by cocaine and amphetamine. *J Neurosci* 1995 ; 15 : 2471-2481.
74. Wortley KE, Chang GQ, Davydova Z et al. Cocaine and amphetamine-regulated transcript in the acurate nucleus stimulates lipid metabolism to control body fat accrual on a high-fat diet. *Regul Pept* 2004 ; 117 (2) : 89-99.
75. Graham M, Shutter JR, Sarmiento U et al. Overexpression of AgRP leads to obesity in transgenic mice. *Nat Genet* 1997 ; 17 : 273-274.
76. Billington CJ, Briggs JE, Harker S, Grace M, Levine AS. Neuropeptide Y in hypothalamic paraventricular nucleus : a center coordinating energy metabolism. *Am J Physiol* 1994 ; 266 : 1765-1770.
77. Beck Sf Stricker-Krongard A, Nicolas JP et al. Chronic and continous intracerebroventricular infusion of neuropeptide Y in Long-Evans rats mimics the feeding behavior of obese Zucker rats. *Int J Obes* 1992 ; 16 : 295-302.
78. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995 ; 377 : 530-534.

79. Gao J, Ghibaudi L, van Heek M, Hwa JJ. Characterization of diet-induced obese rats that develop persistent obesity after 6 months of high-fat followed by 1 month of low-fat diet. *Brain Res* 2002 ; 936 : 87-90.

80. Raposinho PD, Pierroz DD, Broqua P, White RB, Pedrazzini T, Aubert ML. Chronic administration of neuropeptide Y into the lateral ventricle of C57BL/6J male mice produces an obesity syndrome including hyperphagia, hyperleptinemia, insulin resistance and hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol* 2001 ; 185 : 195-204.

81. Huang XF, Xin X, McLennan P, Storlien L. Role of fat amount and type in ameliorating diet-induced obesity : insights at the level of hypothalamic arcuate nucleus leptin receptor, neuropeptide Y and pro-opiomelanocortin mRNA expression. *Diabetes Obes Metab* 2004 ; 6 : 35-44.

82. Kaga T, Inui A, Okita M et al. Modest overexpression of neuropeptide Y in the brain leads to obesity after high-sucrose feeding. *Diabetes* 2001 ; 50 : 1206-1210.

83. Koutcherov Y, Mai JK, Ashwell KW, Paxinos G. Organization of human hypotalamus in fetal development. *J Compt Neurol* 2002 ; 446 : 310-324.

84. Parsons TJ, Power C, Manor O. Fetal and early life grouth and body mass index from birth to early adulthood in 1958 British cohort : longitudinal study. *Br Med J* 2001 ; 323 : 1331-1335.

85. Silverman BL, Rizzo T, Green OC et al. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991 ; 40 (suppl.2) : 121-125.

86. Loos RJ, Beunen G, Fagard R, Derom C, Vlietinck R. Birthweight and body composition in young women : a prospective twin study. *Am J-Clin Nutr* 2002 ; 75 : 676-682.

87. Singhal A, Wells J, Cole TL, Fewtrell M, Lucas A. Programming of lean body mass : a link between birthweight obesity and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2003 ; 77 : 726-730.

88. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976 ; 295 : 349-353.

89. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus : the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 35 : 595-601, 1992.

90. Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis : an alternative explanation of the association of low birth weight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999 ; 353(22) : 1789-1792.

91. Rolland-Cachera M-F, Deheeger M, Bellise F, Sempe M, Guilloud-Battaille M, Patois E. Adiposity rebound in children : a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr* 1984 ; 39 : 129-135.

92. Williams SM. Weight and height growth rate and the timing of adiposity rebound. *Obesity Research* 2005 ; 13(6) : 1123-1129.

93. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. BMI rebound, childhood height and obesity amog adults : the Bogulusa Heard Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001 ; 25 : 1532-1536.

94. von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T et al. Breast feeding and obesity : cross sectional study. *BMJ* 1999 ; 319 (7203) : 147-150.

95. Lindqvist A, Dornoville de la Cour C, Stegmark A, Hakanson R, Erlanson-Albertsson C. Overeating of palatable food is associated with blunted leptin and ghrelin responses. *Regul Pept* 2005 ; 130 : 123-132.

96. Bowman SA, Gortmaker SL, Ebbeling CB et al. Effects of fast-food consumption on energy intake and diet quality among children in a national household survey. *Pediatrics* 2004 ; 113(1) : 112-118.

97. Harnack L, Stang J, Story M. Soft drink consumption among US children and adolescents : nutritional consequences. *J Am Diet Assoc* 1999 ; 99 : 436-441.

98. Lindqvist A, Dornoville de la Cour C, Stegmark A, Hakanson R, Erlanson-Albertsson C. Overeating of palatable food is associated with blunted leptin and ghrelin responses. *Regul Pept* 2005 ; 130 : 123-132.

99. Butler AA, Pellymounter MA, Cone RD. *Role of the melanocortin system in the neuroendocrine control of energy homeostasis* (abstract). Presented at the 11th International Congress of Endocrinology, 2000, 128.

100. Haulică I. *Fiziologie umană*. Bucureşti : Ed. Medicală, 1989.

101. Davies PSW. Total energy expenditure in young children. *Am J Hum Biol* 1996 ; 8 : 183-188.

102. Fogelholm M, Nuutinen O, Pasnen M et al. Parent-child relationship of physical activity patterns and obesity. *Int J Obes Rel Met Dis* 1999 ; 23(12) : 1262-1268.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂŢI

ANGINA VASOSPASTICĂ
TESTE DE PROVOCARE A SPASMULUI CORONARIAN

A. Mereuţă
Institutul de Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C.C. Iliescu" Bucureşti

VASOSPASTIC ANGINA (Abstract) : Vasospastic angina is associated with ventricular arrhythmias, acute myocardial infarction and sudden arrhythmic death. The main ischemic mechanism in vasospastic angina is coronary spasm. Because the demonstration of spontaneous coronary spasm is difficult, a number of methods which can provoke spasm in susceptible patients were imagined. The most used clinical methods of diagnostic provocation testing were analized. **Key words** : PROVOCATION TESTS, VASOSPASTIC ANGINA, CORONARY SPASM

Deşi existenţa spasmului coronarian a fost pusă mult timp la indoială, cercetările ultimilor ani arată că acesta este implicat în patogeneza anginei instabile, infarctului miocardic cu coronare normale, anginei microvasculare şi chiar a anginei de efort (1,2, 3,4) Însă doar în angina vasospastică, spasmul coronarian reprezintă mecanismul principal de producere a ischemiei miocardice. Cea mai cunoscută formă de angină vasospastică este angina Prinzmetal sau variantă, în care durerea apare în repaus şi se insoţeşte de supradenivelarea reversibilă a segmentului ST pe electrocardiogramă (ECG) (5,6). Aceast tip de angină, deşi rar, poate determina complicaţii redutabile, cum ar fi aritmiile maligne, infarctul miocardic acut şi moartea subită aritmică (1,2,5). Diagnosticul este esenţial pentru că tratamentul modern cu blocanţi ai canalelor de calciu aboleşte la majoritatea pacienţilor nu numai episoadele de angină, ci şi riscul aritmic. Deoarece episoadele de angină vasospastică sunt greu de surprins în mod spontan, au fost imaginate metode de provocare a spasmului coronarian. Aceste teste se efectuează de regulă în laboratoarele de cateterism sau, mai rar, în unitatea de terapie intensivă coronariană cu monitorizare electrocardiografică şi ecocardiografică. În timpul testelor pot apărea rar complicaţii de tipul aritmiilor maligne, hipotensiunii sau a edemului pulmonar acut, aşa încât prezenţa defibrilatorului şi a echipamentului de resuscitare este obligatorie.

Deşi metodele de provocare a spasmului coronarian au fost studiate in numeroase articole, nu există în literatură o punere la punct privind modalitatea exactă de efectuare şi locul fiecărui test în diagnosticul anginei vasospastice. În continuare, vom descrie principalele metode de provocare a spasmului ce sunt utilizate in clinică.

TESTUL LA ERGONOVINĂ

Ergonovina (ergometrina) este un alcaloid din secară cornută utilizat pentru oprirea sângerarilor postpartum. Ea induce contracţia prin stimularea receptorilor serotoninergici şi, în mai mică măsură, a celor α-adrenergici (asemănare structurală cu noradrenalina) de la nivelul fibrei musculare netede ; pe de altă parte, acţionează şi la nivelul endoteliului determinând eliberarea de oxid nitric (NO) (7,8). La nivelul arterelor coronare normale, ergonovina determină o uşoară dilatare, urmată de o constricţie de până la 20%. Aplicând criterii stricte de diagnostic al spasmului, la testul de provocare s-au obţinut rezultate pozitive la 20-40% din pacienţii suspectaţi de angină Prinzmetal. Ocazional, în special la doze mari, ergonovina poate provoca hipertensiune severă, crize de grand-mal, hemoragie cerebrală sau chiar deces. La dozele recomandate, testul are un risc scăzut (o incidenţă a complicaţiilor de 0,37-0,64%, fără nici un deces, în seriile mari de pacienţi) (9,10), deşi ocazional se citează cazuri de spasm sever, ce necesită administratarea intracoronariană de doze mari de nitroglicerină (11). Spasmul prelungit poate provoca debit cardiac scăzut sau fibrilaţie ventriculară. Într-o serie de 1089 pacienţi consecutivi la care s-a efectuat testul la ergonovină, au existat 4 cazuri de fibrilaţie ventriculară resuscitată cu success (9).

Deoarece s-a observat că spasmul indus de ergonovină este identic cu cel spontan din angina Prinzmetal (spasm sever, focal, reproductibil şi însoţit de modificări clinice şi ECG) (12), testul la ergonovină este considerat standardul de aur în provocarea spasmului coronarian. Waters a arătat că ergonovina a indus angină la 100% şi supradenivelare de ST la 94% din 34 de pacienţi cu angină Prinzmetal cunoscută (13). Se consideră că testul la ergonovină are o sensibilitate de 91-100% şi o specificitate de 93-96%, deşi aceste aprecieri sunt limitate, atât timp cât singura comparaţie poate fi făcută cu observarea spasmului spontan (14).

Testul de provocare cu ergonovină se efectuează la 24-48 de ore (adică cel puţin 5 ori timpul lor mediu de înjumătăţire) după ce au fost oprite toate medicamentele antiischemice (nitraţi, blocanţi de calciu, betablocante). Pacientul este monitorizat continuu electrocardiografic în cel puţin 3 derivaţii, cu posibilitatea de a se efectua ECG cu 12 derivaţii, în momentul apariţiei durerii. Maleatul de ergonovină (Ergotrate) şi derivatul său, maleatul de metilergonovină (Methergine), au o acţiune identică şi pot fi administrate intravenos (i.v.) sau intracoronarian (i.c.).

La adminstrarea intravenoasă, se folosesc doze crescânde ce se succed la un interval de 3-5 minute: 0,025 mg-0,05 mg-0,1 mg-0,2 mg-(0,4 mg). Dozele de peste 0,4 mg determină mai multe complicaţii şi sunt nespecifice, pentru că pot induce spasm şi la pacienţii cu angină clasică. Majoritatea pacienţilor cu angină Prinzmetal prezintă spasm la doze de până la 0,2 mg. Coronarografia se efectuează la 3-5 minute după ultima adminstrare. Dacă pacientul prezintă durere intensă sau supradenivelare ST, testul este oprit, se efectuează angiografia şi se administrează intravenos 0,25-0,5 mg de nitroglicerină. În unele centre, se administrează o singura doza de 0,2 sau 0,4 mg, urmată de angiografie la 5 minute şi urmărire încă 10-15 minute.

Adminstrarea intracoronariană a ergonovinei evită vasoconstricţia sistemică şi stimularea musculaturii netede esofagiene şi permite evidenţierea separată a răspunsului coronarian drept şi stâng. Dozele sunt mai mici şi se administrează lent la un interval de 1-3 minute: 0,005 mg-0,010 mg-0,015 mg-0,030 mg, până la o doza cumulată de 0,040-0,060 mg pentru fiecare coronară. Unele centre administrează lent o singura doză de 0,015-0,050 mg în fiecare coronară.

În afară de vizualizarea directă a spasmului coronarian la coronarografie, testul de provocare cu ergonovină poate fi efectuat şi neinvaziv, în acest caz urmărindu-se efectele spasmului coronarian, adică supradenivelarea segmentului ST pe electrocardiogramă sau inducerea tulburărilor de kinetică regională a pereţilor ventriculului stâng la ecocardiogramă. Sensibilitatea metodei electrocardiografice este mai mică decât a celei angiografice (94%), pentru că spasmul sever (>75%), dar neocluziv se exprimă de cele mai multe ori prin sub- şi nu prin supradenivelare de segment ST (13). Metoda ecocardiografică pare superioară celei electrocardiografice, pentru că, în cascada ischemică, modificările de motilitate apar înaintea celor ECG (15). Song a efectuat 1372 teste la ergonovină ecocardiografice, obţinând o sensibilitate de 93% şi o specificitate de 91% comparativ cu metoda angiografică (16). Testul s-a dovedit sigur, cu o incidenţă a aritmiilor de 1,9% şi fără decese sau infarcte miocardice, ceea ce le-a permis autorilor să efectueze o mare parte din teste în ambulatoriu. Ergonovina a fost administrată i.v. în bolusuri de 0,050 mg, repetate la 5 minute, până la o doza totală cumulată de 0,350 mg. Proba de provocare ecografică pare o bună metodă de screening, dar există încă ingrijorări legate de modalitatea de excludere a pacienţilor cu stenoze coronariene critice (Song a folosit testul de efort) şi de lipsa de evidenţiere a spasmului multicoronarian (14).

TESTUL LA ACETILCOLINĂ

Acetilcolina (ACh), neurotransmiţătorul sistemului nervos parasimpatic, determină vasodilataţie în coronarele normale şi vasoconstricţie la nivelul zonelor cu disfuncţie endotelială (17). Yasue a observat că administrarea intracoronariană a acetilcolinei, la pacienţii cu angină Prinzmetal, induce spasm coronarian sever, reproducând sindromul clinic (18). Dat fiind că acţiunea acesteia este foarte scurtă (20-30 secunde), el a propus ca testul de provocare a spasmului coronarian să fie efectuat cu acetilcolină în loc de ergonovină, pentru a evita spasmul prelungit ce apare ocazional la ergonovină. Studiile arată ca testul de provocare cu acetilcolină are o sensibilitate de 90% şi o specificitate de 99% în detectarea anginei variante, asemănătoare ergonovinei (19).

Testul de provocare a spasmului cu acetilcolină se efectuează în aceleaşi condiţii ca şi cel cu ergonovină. Acetilcolina se injectează întâi în coronara stângă în doze crescânde de 0,02 mg-0,05 mg-0,10 mg şi apoi în coronara dreaptă în doze de 0,02 mg-0,05 mg-(0,08 mg). Injectarea se face în 15 secunde, iar intervalul dintre doze este de cel puţin 3 minute. Angiogramele se fac la 1 minut după fiecare administrare sau la apariţia durerii sau a modificărilor ECG. Datorită timpului scurt de acţiune a ACh, în cele mai multe cazuri, spasmul este fugace, dispărând spontan cu rapiditate: în cazurile rare când spasmul este prelungit (<3 minute) sau însoţit de durere severă, hipotensiune sau aritmii, se administrează nitroglicerină intracoronarian până la cedarea spasmului.(20) Unele centre folosesc o singură administrare de 0,05-0,10 mg în coronara stângă şi de 0,03-0,05 mg în coronara dreaptă. Acetilcolina este folosită predominant în Japonia, în restul lumii fiind rezervata doar pacienţilor cu risc la ergonovina (de ex. hipertensiune severă).

TESTUL DE EFORT

Supradenivelarea de segment ST ce apare la testul de efort la pacienţii fără infarct miocardic în antecedente este datorată, în cele mai multe cazuri, spasmului coronarian (21). Waters a efectuat test de efort la 82 pacienţi cu angină vasospastică cunoscută şi a obţinut supradenivelare de segment ST la 25 pacienţi (30%), subdenivelare ST la 21 (26%) şi absenţa modificărilor ECG la restul de 36 (44%). Din cei 25 de pacienţi cu supradenivelare ST, 14 (56%) erau cu stenoze coronariene fixe > 70%, iar restul cu stenoze coronariene nesemnificative. Autorul a remarcat că testul de efort induce mai uşor spasmul la pacienţii cu boala activă: 11 din 14 pacienţi cu mai mult de 2 crize anginoase pe zi au prezentat supradenivelare ST la testul de efort, faţă de doar 2 din 31 pacienţi cu mai puţin de 2 crize pe săptămână (13). Yasue a demonstrat variaţia circadiană a predispoziţiei la spasm coronarian: 13 pacienţi cu angină Prinzmetal au prezentat supradenivelare ST la testul de efort efectuat dimineaţa între orele 8 şi 9, însă doar 2 dintre aceştia la repetarea testului după-amiaza la orele 15-16 (22).

Testul de efort prezintă o sensibilitate foarte variabilă în diferite rapoarte (între 26% şi 100%), în funcţie de caracteristicile pacienţilor de studiu (gradul de activitate a bolii, prevalenţa stenozelor coronariene semnificative), precum şi de momentul efectuării testului (13,22,23). Din acest motiv, testul de efort reprezintă un instrument de screening important, însă nu şi un test de provocare de bază.

HIPERVENTILAŢIA

Hiperventilaţia produce alcaloza respiratorie care determină scăderea concentraţiei ionilor de hidrogen. Ionul de hidrogen reprezintă un antagonist competitiv al ionului de calciu, atât la nivelul canalelor de transport membranar, cât şi la nivelul ATP-azei miofibrilare. Astfel, prin creşterea concentraţiei ionilor de calciu intracelular, hiperventilaţia favorizează contracţia. Yasue a demonstrat că hiperventilaţia poate induce spasmul coronarian la pacienţii cu angină Prinzmetal (24). Sensibilitatea metodei a fost apreciată între 54 şi 100% în diferite studii (24,25). Într-un studiu pe 389 de pacienţi (206 cu angină variantă şi 183 cu angină clasică), Nakao a aratat ca hiperventilaţia are o sensibilitate de 61,7% şi o specificitate de 100% pentru detectarea anginei vasospastice, însă sensibilitatea metodei variază în funcţie de activitatea bolii: la pacienţii cu mai puţin de o criza pe săptămână, sensibilitatea a fost de 29%, pe când la cei cu peste 5 crize pe săptămână, a fost de 84% (25).

Testul de provocare a spasmului coronarian prin hiperventilaţie se poate efectua atât în unitatea coronariană, cât şi în laboratorul de cateterism. Se recomandă efectuarea dimineaţa devreme (6 a.m.-8 a.m.), pentru că, la pacienţii cu angină Prinzmetal, aceasta este perioada în care angina se induce cel mai uşor. Pacienţii sunt monitorizaţi ECG (12 canale), iar tensiunea arterială este măsurată periodic. Pacienţii sunt rugaţi să respire viguros pentru 5-6 minute (30-40 de respiraţii pe minut). Electrocardiograma cu 12 derivaţii se înregistrează la 1 minut interval în timpul şi după hiperventilaţie. Testul se opreşte atunci când apare durerea sau supradenivelarea segmentului ST şi se administrează nitroglicerina 0,5 mg sublingual. Pacienţii sunt urmariţi 10 minute de la terminarea hiperventilaţiei, pentru că, în peste 80% din cazuri, angina apare în perioada de recuperare. În timpul hiperventilaţiei, majoritatea pacienţilor prezintă uşoară ameţeală şi parestezii ale extremitatilor, acuze ce se remit imediat după terminarea hiperventilaţiei.

TESTUL PRESOR LA RECE

Expunerea la frig determină vasoconstricţie simpatică reflexă cu creşterea tensiunii arteriale. Pe baza acestei constatari, Hines şi Brown au imaginat, în 1936, testul presor la rece, la care se obţinea creşterea tensiunii arteriale prin imersia mâinilor în apă cu gheaţă timp de 1-5 minute. Reizner, aplicând, în timpul angiografiei, testul presor la rece la pacienţi anginoşi, a observat inducerea spasmului la 4 din 6 pacienţi cu angină variantă, faţă de 2 din 14 cu angină clasică şi 1 din 15 cu angină atipica şi a propus acest test pentru diagnosticul anginei Prinzmetal (26). În studiul lui Waters, testul presor la rece a determinat supradenivelare ST la numai la 9% din pacienţi, faţă de 29% testul de efort şi 94% testul cu ergonovină (13). Astfel, deşi simplu de efectuat şi cu puţine efecte adverse, testul presor la rece este prea puţin sensibil pentru diagnosticul anginei variante.

CONCLUZIE

Deşi au fost imaginate numeroase teste de provocare a spasmului coronarian, singurele metode de încredere au rămas cele ce folosesc ergonovina sau acetilcolina. Testele neinvazive pot fi folosite drept screening, dar nu şi pentru stabilirea definitivă a diagnosticului. Testul ecocardiografic cu ergonovină pare promiţător, dar e nevoie de apariţia de studii şi din alte centre care să confirme rezultatele bune ale lui Song et al.

BIBLIOGRAFIE

1. Maseri A, Severi S, De Nes M et al. „Variant" angina: One aspect of a continous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1978; 42: 1019-1035.
2. Konidala S, Gutterman DG. Coronary vasospasm and the regulation of coronary blood flow. *Prog Cardiovasc Dis* 2004; 46: 349-373.
3. Shimokawa H, Takeshita A. Rho-kinase is an important therapeutic target in cardiovascular medicine. *Arterioscle Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1767-1775.
4. Vicari RM, Chaitman B, Keefe D et al. Efficacy and safety of fasudil in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1803-1811.
5. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris: Preliminary report. *Am J Med* 1959; 27: 375-388.
6. Sueda S, Mineoi K, Kondo T et al. Clinical differences between variant and non-variant angina pectoris. *J Cardiol* 1998; 32: 83-88.
7. Egashira K, Tomoike H, Hayashi Y, Yamada A, Nakamura M, Takeshita A. Mechanism of ergonovine-induced hyperconstriction of the large epicardial coronary artery in conscious dogs a month after arterial injury. *Circ Res* 1992; 71: 435-442.
8. MacFadden EP, Clarke JG, Davies GJ, Kaski JC, Haider AW, Maseri A. Effect of intracoronary serotonin on coronary vessels in patients with stable angina and patients with variant angina. *N Engl J Med* 1991; 324: 648-654.
9. Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY et al. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation* 1982; 65: 1299-1306.
10. Harding MB, Leithe ME, Mark DB et al. Ergonovine maleate testing during cardiac catheterization: a 10-year perspective in 3,447 patients without significant coronary artery disease or Prinzmetal's variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 107-111.
11. Pepine CJ, Feldman RL, Conti CR. Action of intracoronary nitroglycerin in refractory coronary artery spasm. *Circulation* 1982; 65: 411-414.
12. Curry RC, Pepine CJ, Sabon MB, Conti CR. Similarities of ergonovine-induced and spontaneous attacks of variant angina. *Circulation* 1979; 59: 307-312.
13. Waters DD, Szlachcic J, Bonan R, Miller DD, Dauwe F, Theroux P. Comparative sensitivity of exercise, cold pressor and ergonovine testing in provoking attacks of variant angina in patients with active disease. *Circulation* 1983; 67: 310-315.
14. Hamilton KK, Pepine CJ. A renaissance of provocative testing for coronary spasm?. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1857-1859.
15. Nesto RW, Kowalchuck GJ. The ischemic cascade: Temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol* 1987; 57: 23C-30C.
16. Song, JK, Park SW, Kang DH et al. Safety and clinical impact of ergonovine stress echocardiography for diagnosis of coronary vasospasm. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1850-1856.
17. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-1051.
18. Yasue H, Hosio Y, Nakamura N et al. Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: Possible role of the parasympathetic nervous system in coronary

artery spasm. *Circulation* 1986 ; 74 : 955-963.

19. Okumura K, Yasue H, Matsuyama K et al. Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol* 1988 ; 12 : 883-888.
20. Sueda S, Saeki H, Otari T et al. Major complications during spasm provocation tests with an intracoronary injection of acetylcholine. *Am J Cardiol* 2000 ; 85 : 391-394.
21. Specchia G, de Servi S, Falcone C et al. Significance of exercise-induced ST-elevation in patients without myocardial infarction. *Circulation* 1981 ; 63 : 46-53.
22. Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Miwa K, Tanaka S. Circadian variation of exercise capacity in patients with Prinzmetal's variant angina : role of exercise-induced coronary artery spasm. *Circulation* 1979 ; 59 : 938-948.
23. Sueda S, Hashimoto H, Ochi N et al. New protocol to detect coronary spastic angina without fixed stenosis. *Jpn Heart J* 2002 ; 43 : 307-317.
24. Yasue H, Nagao M, Omote S, Takizawa A, Miwa K, Yanaka S. Coronary arterial spasm and Prinzmetal's variant forma of angina induced by hyperventilation and Tris-buffer infusion. *Circulation* 1978 ; 58 : 56-62.
25. Nakao K, Ohgushi M, Yoshimura M et al. Hyperventilation as a specific test for diagnosis of coronary artery spasm. *Am J Cardiol* 1997 ; 58 : 56-62.
26. Raizner AE, Chahine RA, Ishimori T et al. Provocation of coronary artery spasm by the cold pressor test. *Circulation* 1980 ; 62 : 925-932.

NOUTĂŢI

LEZIUNI MUSCULARE INDUSE DE EXTRACTELE DE *CIMICIFUGA RACEMOSA*

Terapia de substituţie hormonală este frecvent utilizată atât pentru tratamentul simptomelor care însoţesc menopauza, cât şi pentru prevenirea osteoporozei. Datorită efectelor adverse pe care le induce această terapie (incidenţa crescută a bolilor cardiovasculare, a cancerului de endometru şi pulmonar), aproape 80% dintre femeile cu vârste cuprinse între 45-60 ani utilizează suplimente nutritive pe baza de extracte vegetale. Remifemin® (Glaxo SmithKline ; 20 mg extract uscat din rădăcini şi rizomi de *Cimicifuga racemosa* standardizat la 1 mg 27-deoxiacteină/tabletă) este un supliment nutritiv indicat pentru ameliorarea unor simptome climacterice minore, cum sunt transpiraţia abundentă, insomnia şi tensiunea nervoasă. Pentru Remifemin® doza zilnică recomandată este de 2 tablete/zi timp de până la 6 luni. Minciullo et al. semnalează cazul unei paciente în vârstă de 54 ani care şi-a administrat 2 tablete Remifemin®/zi timp de 1 an. După 2 luni de la întreruperea tratamentului simptomele specifice menopauzei au reapărut şi, ca urmare, pacienta a reluat tratamentul. La aproximativ 2 luni de la reluarea tratamentului pacienta a prezentat simptomele unei astenii severe. Totodată analizele de laborator au evidenţiat nivele sanguine crescute ale creatin-fosfokinazei, lactat-dehidrogenazei, colesterolului total şi HDL-colesterolului. Nici unul din efectele biologice evidenţiate până în prezent pentru componentele majore ale extractelor de *Cimicifuga racemosa* nu poate justifica miopatia semnalată. Cazul descris de Minciullo et al. prezintă importanţă în condiţiile în care preparate conţinând extracte de *Cimicifuga racemosa* sunt frecvent utilizate ca terapie alternativă a menopauzei (Minciullo PL, Saija A, Patafi M, Marotta G, Ferlazzo B, Gangemi S. Muscle damage induced by black cohosh (*Cimicifuga racemosa*). *Phytomedicine* 2006 ; 13 : 115-118).

Anca Miron

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂŢI

ERITEMUL TOXIC AL NOU NĂSCUTULUI

Cristiana Dragomir, Laura Florescu, Magdalena Buhuş
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Puericultură

ERYTHEMA TOXICUM NEONATORUM (Abstract) : (ETN) is a benign, self limited, asymptomatic skin condition, that only occurs during the neonatal period. This clinical entity is caractherized by small, sterile, erythematous papules, vesicles, and occasionally pustules, appearing on the trunk, extremities, and the face. The lesions are transitory, appear after 1-2 day of life, and regres after 5-14 days. ETN occurs in 30-50% of full-term infants, and just in 5% of preterm infants, with no significant differences based on race or sex. The ethiology or pathophysiology of ETN are uncertain, but the presence of the eosinophilic infiltrate in the lesions of erythema suggests an allergic ethiology, even no allergens have been identified. The treatment is not required, and the prognosis is excellent with spontaneous resolution. **Key words** : ERYTHEMA ALLERGICUM, RED GUM, NEONATAL TOXIC ERYTHEMA, ETN

Eritemul toxic neonatal (ETN) este o manifestare clinică benignă, specifică perioadei neonatale, caracterizată prin erupţie cutanată micropapulo-eritematoasă, veziculoasă sau ocazional, pustuloasă, sterilă, autolimitată. Leziunile sunt uzual înconjurate de halou eritematos şi au o fiziopatologie neclară.

Prima descriere clinică a eritemului toxic datează din secolul XV şi aparţine lui Bartholomaeus Metlinger, dar această erupţie cutanată a fost precizată încă din perioada vechii Mesopotamii. Medicii mesopotamieni considerau această manifestare ca o "metodă de purificare a sângelui nou născuţilor de impurităţile din sângele mamei".

În lucrarea "*Treatis on Theory and Practice of Midwifery*", apărută în secolul XVIII, William Smellie atribuia apariţia erupţiei toxinelor restante după eliminarea insuficientă a meconiului.

Termenul de *eritem alergic* a fost introdus de Leiner. El şi Moro considerau că absorbţia toxinelor intestinale cauzează rash-ul noului născut.

Alţi termeni utilizaţi de-a lungul timpului au fost *erythema neonatorum allergicum*, exantem alergic, sau urticarie neonatală.

Frecvenţa cumulativă internaţională a *eritemului toxic neonatal* este *30–50% la nou născuţii la termen şi doar 5% la prematuri.*

- În Statele Unite ale Americii ETN apare la 30 -70% din nou născuţi. Carr şi colaboratorii (1) indică o incidenţă de 48% în urma unui studiu efectuat pe 270 nou născuţi, iar după Keitel şi Yadav incidenţa ar fi de 62% (studiu prospectiv pe 207 pacienţi) (1, 2).
- În Spania ETN este de 25,3%, în Taiwan ca şi în India de 20,6% (2).

Mortalitatea şi morbiditatea nu sunt recunoscute, eritemul alergic neonatal fiind o leziune benignă, tranzitorie, autolimitată. În literatură există doar un studiu care incriminează ETN ca factor de risc pentru atopie, numeroase alte studii contrazicând această ipoteză (1).

Rasa. Nu există diferenţe semnificative de rasă, deşi sunt studii care sugerează o incidenţă scăzută la nou născutul de rasă neagră, probabil datorită dificultăţii de diagnosticare a leziunilor tegumentare specifice pe pielea de culoare neagră (2).

Sexul. Nu există diferenţe semnificative între cele două sexe în ceea ce priveşte incidenţa şi prevalenţa eritemului alergic neonatal.

Vârsta este limitată la perioada neonatală precoce, la copiii mai mari de 2500 g. ETN apare în primele 4 zile de viaţă, cu un vârf al incidenţei la 2 zile. La naştere este foarte rar. *Incidenţa creşte cu vârsta gestaţională şi greutatea la naştere.* ETN este regresiv spontan în 5-14 zile, fără sechele. La prematuri frecvenţa este mai scăzută, vârsta medie a apariţiei fiind de 14 zile. Studii recente arată că dezvoltă eritem alergic 98% din copiii născuţi peste 35 săptămâni de gestaţie şi 88% din nou născuţii cu greutatea la naştere peste 2500 g (2).

Fiziopatologia. Mecanismele etiopatogenice sunt neclare. Prezenţa caracteristică a eozinofilelor în unele leziuni cutanate a determinat pe unii cercetători moderni să atribuie această manifestare clinică unui status alergic. Eitzman şi Smith sugerau că eozinofilia caracteristică leziunilor de ETN face parte din răspunsul inflamator nespecific al nou născutului, teorie susţinută şi de faptul că prematurii nu dezvoltă cu aceeaşi frecvenţă eritem alergic ca noul născut la termen. Mai mult, la copiii născuţi prematur apare inconstant şi mai tardiv eritem alergic, abia după maturarea răspunsului imun. Giovanna Marchini et al., într-un studiu recent (3), au emis ipoteza conform căreia rash-ul neonatal reflectă răspunsul nou născutului la colonizarea microbiană cutanată postnatală. Microbii comensali au acces spre derm probabil prin foliculul pilos, constituind factori care induc răspunsul imun local şi sistemic. Expunerea precoce la microorganismele din mediu este importantă pentru maturarea sistemului imun al nou născutului. Marchini arăta în studiul efectuat pe 69 nou născuţi sănătoşi în vârstă de o zi că 84% din aceştia erau colonizaţi cu stafilococi coagulazo-negativi. În leziunile de eritem toxic neonatal au fost identificate, prin microscopie electronică cu transmisie de fază, bacterii şi celule imune la nivelul foliculului pilos. Morfologia celulară a stabilit că microorganismele aparţin genului *Staphylococcus*. Tot prin microscopie electronică s-au pus în evidenţă de 10 ori mai multe structuri foliculare per unitate de suprafaţă cutanată la nou născut, comparativ cu adulţii. Răspunsul general inflamator include creşterea reactanţilor de fază acută postnatal şi creşterea temperaturii corporale a noului născut.

Într-un alt studiu(4) care porneşte tot de la evidenţierea în dermul nou născutului a eozinofilelor, s-a demonstrat implicarea în etiologia reacţiei leucotactice locale a moleculelor de adeziune, cytokinelor şi chemokinelor. Studiul imunohistochimic folosind anticorpi monoclonali, a specimenelor de biopsie cutanată prelevate din leziunile de eritem alergic neonatal a demonstrat implicarea moleculelor amintite în etiopatogenia eritemului neonatal. Toate biopsiile cutanate prelevate de la nou născuţii cu leziuni de ETN arătau prezenţa moleculeor de adeziune de tip E-selectină în peretele vaselor mici din derm şi prezenţa de numeroase celule inflamatorii, precum celule dendritice (CD1a, CD83, HLA-DR, CD40 şi ICAM-1 pozitive), eozinofile (EG2 pozitive), neutrofile (CD15 pozitive), macrofage (CD14, CD68 şi Mac387 pozitive) şi celule prezentatoare de E-selectină. Mai mult, leziunile au arătat o incidenţă crescută a citokinelor proinflamatorii de tip IL1, IL8 şi eotaxin. Această activitate proinflamatorie este redusă sau absentă în dermul nou născuţilor fără leziuni de eritem alergic, sau la adulţi, concluzionându-se că acumularea şi activitatea inflamatorie din derm este caracteristică ETN.

Toate ipotezele implică *alergia* ca factor etiopatogenic principal al eritemului toxic neonatal, fără ca semnificaţia fiziologică a rash-ului să fie însă pe deplin elucidată.

Clinic. ETN apare tipic între 3 şi 14 zile de viaţă, manifestându-se prin erupţie micro-papulo-eritematoasă, ocazional pustule, cu distribuţie difuză pe tegumete, mai frecvente pe trunchi, respectând palmele şi plantele. Evoluţia este centripetă. Leziunile sunt înconjurate de lizereu eritematos, uneori confluează pe trunchi, extremităţi sau faţă. Pot dezvolta pustule de 2-4 mm la 10% din pacienţi. Numărul şi distribuţia leziunilor variază de la câteva, izolate, la numeroase şi confluente.

Din istoric lipsesc semnele sistemice (febră / hipotermie, iritabilitate / letargie, leziuni cutaneo-mucoase etc), sau antecedentele materne de herpes simplex, varicelă, piodermită sau candidoză.

Diagnosticul diferenţial se va face cu:

- Candidoza cutanată
- Infecţia cu virusul Herpes simplex
- Varicela
- Infecţia cu Listeria monocitogenis
- Impetigo streptococic sau stafilococic
- Sepsisul neonatal
- Milliaria rubra
- Melanoza pustulară tranzitorie neonatală
- Înţepăturile de insecte

Examenele de laborator nu sunt indicate de rutină deoarece ETN este o entitate autolimitată, benignă. În mod curent este diagnosticat pe baza istoricului şi a manifestărilor clinice caracteristice.

- Hemoleucograma indică *eozinofilie, până la 18% din formula leucocitară*, la 15% din pacienţi.
- Exsudatul pustular este steril şi populat cu eozinofile. Prezenţa neutrofilelor în exsudatul pustular poate indica o cauză infecţioasă primară.
- Coloraţia Tzanck sau Gram a exsudatului intralezional poate fi esenţială pentru diagnostic, evidenţiind celulele inflamatorii, 90% fiind eozinofile.
- Testul cu anticorpi fluorescenţi a preparatului Tzanck este negativ pentru virusul Herpes simplex, sau pentru Varicella zoster.
- Preparatele cu hidroxid de potasiu exclud o infecţie fungică congenitală.
- Hemoculturile sunt negative.
- *Biopsia cutanată* este indicată în cazuri incerte (5).
    - Examinarea histologică a unei macule relevă edem al dermului mijlociu, cu infiltrat inflamator predominant perivascular, în cea mai mare parte reprezentat de eozinofile, dar şi un număr mic de neutrofile şi monocite.
    - Examinarea unei papule relevă edem important al dermului şi infiltrat inflamator care se dezvoltă predominent în partea superficială a foliculului pilosebaceu. Invazia eozinofilică perifoliculară este notată.
    - Pustulele sunt asociate orificiului pilosebaceu şi se dezvoltă subcorneal sau intraepidermic. Eozinofilele şi monocitele predomină perilezional, neutrofilele fiind incostant întâlnite.
    - La examenul anatomo-patologic se poate evidenţa uneori prezenţa hiperkeratozei.

Tratament specific nu există. Se păstrează o igienă riguroasă a tegumentelor.

Complicaţiile nu sunt citate. Evoluţia este regresivă, fără sechele.

Nu s-a găsit o corelaţie semnificativă între apariţia eritemului alergic neonatal şi dezvoltarea ulterioară a atopiei la sugar.

Prognosticul este excelent. Leziunile tipice se rezolvă spontan în două săptămâni. Diagnosticul este uşor de stabilit pentru pediatru sau medicul de familie dacă modalitatea evolutivă este tipică. Dacă leziunea apare după 2 săptămâni de viaţă necesită studii suplimentare şi un diagnostic diferenţial atent. Dacă aspectul clinic este atipic, mai ales dacă apare la un nou născut bolnav, examinarea trebuie completată cu un examen dermatologic, pentru a decela precoce riscul unui sepsis neonatal cu punct de plecare cutanat. Trebuie să se cunoască faptul că este o leziune rapid rezolutivă şi benignă, care nu necesită tratament local sau sistemic.

Părinţii trebuie avizaţi de clinician de posibilitatea apariţiei eritemului toxic neonatal, ca şi de celelalte fenomene fiziologice ale perioadei neonatale.

BIBLIOGRAFIE

1. Huff R, Sahn E. *Erythema Toxicum Neonatorum.* www.eMedicine.com Pediatrics, 2001, Nov. 5.
2. Yan CA. *Erythema Toxicum.* www.eMedicine.com Pediatrics, Dermatology, 2002, March 20.
3. Marchini G, Nelson A, Edner J et al. Erythema toxicum neonatorum is an innate immune response to commensal microbes penetrated into the skin of the newborn infant. *Pediatric Res* 2005 ; 58 : 613-616.
4. Marchini G, Ulfgren A-K, Lore K et al. Erythema toxicum neonatorum : An immunohistochemical analysis. *Pediatric Dermatol* 2001 ; 18 (3) : 177.
5. Laders D. Histologic observations in erythema toxicum neonatorum. *Pediatrics* 1996 ; 26 (2) : 219-224.

NOUTĂŢI

REDUCEREA RĂSPUNSULUI LA STIMULAREA RECEPTORILOR ET(B) ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ : EVIDENŢĂ FUNCŢIONALĂ A DISFUNCŢIEI ENDOTELIULUI ENDOCARDIC ?

Efectele inotrope ale stimulării receptorilor endotelinici selectivi ET(B) depind de integritatea funcţională a endoteliului (efect inotrop negativ când endoteliul este intact funcţional şi inotrop pozitiv atunci când este lezat). Aceste rezultate se datorează existenţei a două tipuri de receptori miocardici ET(B)1 (localizaţi în endoteliu) şi ET(B)2 (cardiomiocitari) a căror stimulare are efecte inotrop negative şi, respectiv, inotrop pozitive. Un grup de cercetători a investigat integritatea funcţională a endoteliului în insuficienţa cardiacă experimental indusă cu doxorubicină (DOX-HF) prin evaluarea răspunsului contractil la stimularea receptorilor ET(B)1. S-au studiat efectele contractile ale dozelor progresiv crescânde de agonişti selectivi ET(B)1 (IRL-1620, 1 nM – 1 μM) la nivelul muşchiului papilar de iepure. Parametrii evaluaţi au fost : tensiunea activă (AT) şi viteza maximă a creşterii [dT/dt(max)] şi scăderii [dT/dt(min)] forţei active. Ecocardiografia a arătat creşterea diametrelor telesistolic şi telediatolic şi o reducere a fracţiei de ejecţie la nivelul ventriculului stâng. De asemenea, s-a evidenţiat şi scăderea contractilităţii muşhiului papilar la stimulare cu frecvenţe de 1-4 Hz. Administrarea IRL-1620 are efecte inotrop negative dependente de doză precum şi de reducere a dT/dt(max) şi dT/dt(min). În grupul tratat cu DOX-HF aceste efecte au fost semnificativ mai reduse. Acest studiu evidenţiază o reducere a răspunsului la stimularea ET(B) demonstrând pentru prima dată apariţia disfuncţiei endoteliului endocardic în insuficienţa cardiacă şi sugerând posibila utilizare a stimulării receptorilor ET(B) ca marker al funcţionalităţii endoteliului endocardic (Bras-Silva C, Fontes-Sousa AP, Moura C, Areias JC, Leite-Moreira AF. Impaired response to ET(B) receptor stimulation in heart failure : functional evidence of endocardial endothelial dysfunction ? *Exp Biol Med* 2006 ; 231 (6) : 893-898).

Liliana Slătineanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2006 – vol. 110, nr. 4

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂŢI

MALNUTRIŢIA ŞI TERAPIA COMPLEXĂ NUTRIŢIONALĂ ÎN FIBROZA CHISTICĂ DE PANCREAS

Dana-Teodora Anton, D. Moraru, E. Cîrdei, Laura Bozomitu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Pediatrie

MALNUTRITION AND COMPLEX NUTRITIONAL THERAPY IN CYSTIC FIBROSIS (Abstract) : Good nutrition is essential for normal growth and development. Cystic fibrosis (CF) is commonly associated with energy deficiency in children.Malnutrition is a very frequent complication and contributes significantly toward morbidity in CF. Although malnutrition due to pancreatic enzyme insufficiency is correctable, the majority of CF patients are underweight and have short stature.During the last few decades, improved treatment measures and nutritional support in CF have increased survival and quality of life in these patients. Patients with CF must receive a hypercaloric and hyperproteic diet, with a high fat content, a normal quantity of carbohydrates and with pancreatic and liposoluble vitamin supplements in case of pancreatic insufficiency.

Key words : CYSTIC FIBROSIS, MALNUTRITION, NUTRITIONAL THERAPY, CHILD

În prezent, numeroase boli, printre care şi fibroza chistică de pancreas (FC) sunt asociate cu creştere ponderală nesatisfăcătoare şi statură mică. Nutriţia adecvată reprezintă un element important în tratamentul FC.

Problemele nutriţionale la copilul cu FC sunt multiple şi includ :

- malabsorbţia ;
- necesarul energetic crescut faţă de copiii sănătoşi ;
- aportul redus în perioadele de exacerbare a simptomatologiei (1).

Mai mult, malnutriţia, infecţiile, inflamaţia şi funcţia imunitară perturbată creează un cerc vicios în care fiecare factor îl poate perturba pe celălalt.Cu toate că malnutriţia datorată deficitului de enzime pancreatice este corectabilă şi bolnavii primesc tratament substitutiv, majoritatea sunt subponderali şi au statură mică : CF Foundation apreciază că 23% sunt sub percentila 5 pentru greutate şi 18% sunt sub percentila 5 pentru talie.

FC poate interfera cu o bună nutriţie în 2 moduri :

- creşterea nevoilor organismului de alimente folosite în producerea de energie şi în creştere ;
- obţinerea mai dificilă de către organism a acestor proteine, lipide şi glucide din alimente.

Strategia pentru prevenirea malnutriţiei cuprinde :

- diagnosticul precoce al FC prin screening neonatal ;
- recunoaşterea complicaţiilor specifice FC şi a afecţiunilor nelegate de FC, urmată de un tratament adecvat în centre specializate (2).

Prevenirea şi tratamentul precoce al deficitelor nutriţionale sunt asociate cu ameliorarea creşterii şi a funcţiei respiratorii, precum şi a prognosticului, cu condiţia ca infecţiile pulmonare şi inflamaţia asociată să fie tratate eficient (3,4).

La bolnavii cu FC se recomandă:

- dietă hipercalorică şi hiperproteică;
- conţinut crescut de lipide;
- glucide în cantitate normală
- suplimente de vitamine liposolubile (5,6).

Caloriile. Copiii cu FC au nevoi calorice mai mari decât copiii sănătoşi de aceeaşi vârstă şi acelaşi sex din următoarele motive:

- consum energetic mai mare în timpul respiraţiei;
- folosirea energiei în lupta cu febra şi infecţiile;
- puţine dintre alimentele producătoare de energie sunt corect digerate şi absorbite în organism chiar dacă tratamentul este optim (7).

O sursă mai recent descoperită de pierderi energetice este glicozuria ca rezultat al diabetului legat de FC.

Regimul hipercaloric poate fi atins prin:

- aport spontan;
- suplimente nutriţionale (pe cale orală, sondă nazo-gastrică, gastrostomă);
- nutriţie parenterală (periferică, centrală).

Necesarul caloric recomandat este:

- la preşcolar: 1700-1950 calorii/zi;
- la şcolar: 2300-3000 calorii/zi;
- la adolescent: 2900-4500 calorii/zi.

Pentru creşterea aportului caloric se recomandă suplimente dietetice de tipul ENSURE, MAGNACAL, ENRICH, ISOCAL, OSMOLITE, SCANDISHAKE (furnizează 240-480 calorii/225 g) (7).

Proteinele. Sunt necesare pentru creştere şi pentru buna funcţionare a sistemului imun. În FC s-a observat o scădere a sintezei proteice în stările infecţioase acute şi o creştere a catabolismului proteic la bolnavii cu infecţii pulmonare cronice, dar cu simptomatologia stabilizată. Prin urmare, necesităţile proteice sunt mai mari decât la copiii sănătoşi, ajungând până la 200% (7,8,9).

Pentru sugari, ESPGHAN recomandă o alimentaţie exclusiv naturală în primele 4 – 6 luni de viaţă.Dacă alimentaţia naturală nu este posibilă sau este insuficientă se vor administra formule pe bază de proteine din lapte de vacă.

Formulele cu hidrolizate proteice pot fi administrate sugarilor cu rezecţie intestinală pentru ileus meconial sau celor cu diferite intoleranţe (proteinele laptelui de vacă, lactoză) (3).

Astăzi, una dintre metodele folosite pe scară largă pentru ameliorarea statusului nutriţional al copiilor cu FC este suplimentarea proteică orală. Totuşi, aceste produse sunt foarte scumpe şi sunt asociate cu numeroase reacţii adverse (vărsături, diaree, afectarea comportamentului alimentar normal) şi trebuie folosite cu precauţie (10,11).

Lipidele. Iniţial s-a recomandat bolnavilor cu FC un aport scăzut. Ulterior, s-a demonstrat că nu există nici o motivaţie pentru un aport scăzut de grăsimi. Mai mult, se recomandă consumul unor cantităţi relativ mari de lipide (cu 35-40% mai mare faţă de normal) din următoarele motive:

- lipidele furnizează de 2 ori mai multe calorii decât proteinele şi glucidele;
- conversia lipidelor în energie necesită mai puţin oxigen decât cea a proteinelor şi glucidelor;
- aport adecvat de acizi graşi esenţiali necesari pentru buna funcţionare a organismului;
- bolnavii cu FC au nivel scăzut al colesterolului şi nu au restrictii de acizi graşi saturaţi şi colesterol (7).

Sugarii cu FC pot primi formule cu trigliceride cu lant mediu predigerate (Pregestimil, Pepti Junior), benefice în special pentru cei cu rezecţie intestinală, cu ileus meconial şi pentru cei cu colestază sau steatoree necontrolată (3,7).

Pacienţii cu FC trebuie să consume acizi de tipul omega-3 în aceleaşi cantităţi ca şi populaţia generală.

Surse de acid linoleic utilizabile pe cale orală sunt uleiul de porumb, uleiul de floarea soarelui, monogliceridele acidului linoleic (acestea pot fi absorbite fără extracte pancreatice).

Normalizarea nivelului plasmatic al acidului linoleic poate fi obţinută pe cale orală cu condiţia asocierii unei terapii adecvate şi a furnizării simultane a unui aport caloric suficient.

Noile preparate enzimatice tind să normalizeze absorbţia grăsimilor.

Glucidele. Recomandările dietetice sunt similare cu cele pentru copiii fără FC. La malnutriţii cu FC, formulele de lapte trebuie suplimentate gradat până la un conţinut total de 5 g lipide/100 ml şi 10–12 g carbohidraţi/100 ml astfel încât densitatea energetică sa fie aproximativ 1kcal/ml (3). Adesea, dieta bolnavilor cu FC conţine cantităţi scăzute de fibre, dar pentru cei cu dureri abdominale recurente este necesar un aport zilnic de 30 g care poate reduce simptomatologia abdominală şi poate conduce la ameliorarea apetitului şi a aportului energetic.

Vitaminele. Deoarece absorbţia nu este optimă chiar şi în cazul tratamentului substitutiv corect, se recomandă suplimentare cu vitamine liposolubile:

- vitamina A 4000-10000 UI/zi;
- vitamina D 400-800 UI/zi;
- vitamina E 400-800 UI/zi;
- vitamina K 1 mg/zi sau 10 mg/săptămână (3).

Suplimentarea în doze mari cu vitamina E – cel mai important antioxidant liposolubil – este necesară dacă aportul de acizi graşi polinesaturaţi este crescut peste aportul mediu dietetic.

Pentru o mai bună absorbţie se recomandă ca vitaminele liposolubile să fie administrate odată cu prânzurile care conţin lipide şi la care se administrează enzime pancreatice.

Disponibilitatea preparatelor care combină vitaminele în doze recomandate poate ajuta la ameliorarea complianţei şi face mai uşoară viaţa copiilor cu FC.

Mineralele. Suplimentarea cu sare nu este, de obicei, necesară, cu excepţia:

- anotimpului cald;
- pierderilor crescute de apă în cursul febrei, tahipneei, transpiraţiei;
- condiţiilor de efort fizic intens (1,3).

În cursul tratamentului îndelungat cu aminoglicozide sau în malabsorbţia severă se face suplimentare cu magneziu. De asemenea, pacientii cu FC au dificultăţi în absorbţia calciului, deci risc crescut pentru a dezvolta osteoporoză. Prin urmare, se re-

TABELUL I

Principalele recomandări dietetice pentru bolnavii cu FC

ENERGIE	120 – 130% din aportul zilnic recomandat
LIPIDE	30 – 40% din aportul energetic
GLUCIDE	50% din aportul energetic
PROTEINE	15% din aportul energetic
VITAMINA A	5000 - 10000 UI/zi
VITAMINA E	-sub 1 an: 50 UI/zi -între 1-4 ani: 100 UI/zi -între 4-10 ani: 100-200 UI/zi -peste 10 ani: 200-400 UI/zi
VITAMINA D	800 UI/zi
VITAMINA K	-sub 1 an: 2,5 mg, 1-2 ori/săptămână -peste 1 an: 5 mg, 1-2 ori/saptămână
SARE	-2-4 g/zi
ZINC	-15 mg/zi
SELENIU	-10µg/kgc/zi (maximum 100 µg)

comandă suplimentare cu calciu.

Suplimentarea cu fier trebuie să se facă după determinarea feritinei serice şi nu trebuie să se administreze simultan cu enzimele pancreatice (3).

Zincul - important pentru creştere şi în lupta contra infecţiilor, trebuie suplimentat la pacienţii cu retard staturo-ponderal sau cu steatoree severă.

Necesarul energetic trebuie să fie 120-130% din aportul zilnic recomandat. 30-40% din aportul energetic trebuie să provină din acizi graşi esenţiali, glucidele să aducă aproximativ 50%, iar proteinele 15% din aportul energetic (tab. I).

Dieta bolnavului cu FC va fi adaptată gradului de maldigestie sau malabsorbţie existent.

Suplimentele dietetice vor fi administrate după prânzuri sau înainte de culcare pentru a asigura apetitul pentru hrana obişnuită.

Sugarii cu faliment al creşterii în ciuda aportului corespunzător de lapte şi al tratamentului substitutiv enzimatic corect, necesită suplimente energetice adiţionale de tipul MAXIJUL sau DUOCAL.

Hormonul recombinant uman de creştere stimulează creşterea taliei şi este un bun agent anabolic folosit în ameliorarea nutriţiei şi a catabolismului proteic (3,15).

METODE ARTIFICIALE DE NUTRIŢIE

a) NUTRIŢIA PARENTERALĂ

Suplimentarea alimentaţiei prin aport parenteral conduce la îmbunătăţirea stării nutriţionale a bolnavilor cu FC. Nutriţia parenterală nu este recomandată pe termen lung, dar este utilă pe termen scurt după intervenţii chirurgicale gastro-intestinale majore şi la pacienti în aşteptarea unui transplant hepatic sau pulmonar (1,3).

b) ALIMENTAŢIA ENTERALĂ

În timpul puseelor acute infecţioase se recomandă nutriţie enterală cu debit constant - posibilitatea cea mai la îndemână ca metodologie intervenţională de alimentaţie.

b_1) alimentaţia prin sondă nazo-gastrică : este utilizată în special la sugari, pentru scurt timp căci apariţia leziunilor la nivelul narinelor împiedică continuarea alimentaţiei în acest mod ;

b_2) gastrostoma este o metodă curentă de alimentaţie în multe centre din Occident; gastrostoma permite evitarea inconvenientelor sondei nazo-gastrice (iritaţie nazală, intensificarea tusei) mai ales în timpul episoadelor de infecţii respiratorii înalte. Administrarea nocturnă prin gastrostomă a unei soluţii semielementale timp de 3 ani permite:

- obţinerea unei greutăţi corespunzătoare ;
- ameliorarea semnificativă a funcţiei pulmonare degradate.

Pentru a preveni distensia stomacului, rata de alimentaţie trebuie să fie 50-75 ml/oră (8).

RECOMANDĂRI NUTRIŢIONALE PE ETAPE

Grupul de Consens Nord-American a stabilit atitudinea terapeutică în funcţie de greutatea ideală (tab. II).

RELAŢIA NUTRIŢIE-FUNCŢIE PULMONARĂ-EVOLUŢIE CLINICĂ A BOLII

În FC, există interacţiuni complexe între nutriţie, funcţia pulmonară şi evoluţia clinică a bolii.

Exacerbările acute ale bolii pulmonare cronice cresc rata metabolică reziduală care revine la un nivel bazal abia după câteva săptămâni de la tratamentul inflamaţiei (12,13).

Pacienţii malnutriţi cu FC au valori medii semnificativ mai mici ale capacităţii vitale, ale volumului expirator maxim pe secundă, ale presiunii oxigenului şi niveluri mai crescute ale imunoglobulinelor G serice.

Îmbunătăţirea statusului nutriţional poate ameliora toleranţa la efort şi forţa musculară, posibil prin ameliorarea forţei muşchilor respiratori şi poate avea implicaţii importante asupra rezistenţei la infecţii (14).

TABELUL II

Atitudinea terapeutică în funcţie de greutatea ideală

Greutatea (G)	Măsuri
G= 90% din G ideală	-intensificarea educaţiei nutriţionale -bilanţuri calorice repetate -creşterea densităţii calorice a alimentelor -ajutor psihologic
G= 85-90% din G ideală	-măsuri uzuale -prescriere suplimente nutriţionale orale
G= 75-80% din G ideală	-intensificarea terapiei prin utilizarea nutriţiei enterale nocturne cu debit constant (sondă nazo-gastrică, gastrostomie)
G sub 75% din G ideală	-nutriţie enterală cu debit constant -nutriţie parenterală exclusivă

CONCLUZII

1. Statusul nutriţional rămâne unul dintre elementele decisive pentru prognosticul FC.

2. Managementul nutriţional adecvat reprezintă o parte importantă a tratamentului pentru ca bolnavul cu FC să obţină o creştere şi o dezvoltare normale şi să menţină cea mai bună stare de sănătate posibilă.

3. Urmărirea clinică şi biologică, în centre pediatrice specializate, mai buna cunoaştere a nevoilor energetice, sfatul dietetic şi intervenţiile nutriţionale ajută la optimizarea creşterii acestor pacienţi, de la copilărie la adolescenţă.

4. Îmbunătăţirea statusului nutriţional poate ameliora toleranţa la efort şi forţa musculară, posibil prin ameliorarea forţei muşchilor respiratori şi poate avea implicaţii importante asupra rezistenţei la infecţii.

BIBLIOGRAFIE

1. Popa I, Pop L, Popa Z. *Fibroza chistică (Mucoviscidoza)*. Bucureşti: Ed. Viaţa Medicală Românească, 1998 ; 145-147.
2. Munck A, Navarro J. Nutritional management of cystic fibrosis in children. *Arch Pediatr* 2000 ; 7 (4): 396-401.
3. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis : a European consensus. *J Cystic Fibrosis* 2002 ; 1 : 51-75.
4. Reis FJ, Oliveira MC, Penna FJ, Oliveira M, Oliveira EA, Monteiro AP. Clinical and nutritional aspects in patients with cystic fibrosis. *Rev Assoc Med Bras* 2000 ; 46 (4) : 325-330.
5. Molina Arias M, Prieto Bozano G, Sarria Oses J, Poplanco Allue I. Cystic fibrosis : nutritional considerations. *An Esp Pediatr* 2001 ; 54 (6) : 575-581.
6. Ţurcanu L, Simedrea I, Tănase D, Oşteanu E. *Bolile digestive la copil*. Bucureşti : Ed. Medicală 1988 ; 590.
7. Wilson DC, Pencharz PB. Nutrition and cystic fibrosis. *Nutrition 1998* ; 14 (10) : 792-795.
8. Popa I, Pop L, Popa Z. Mucoviscidoza (fibroza chistică) - partea a III-a. Anatomie patologică şi elemente actuale. *Revista Română de Pediatrie* 1999 ; XLVIII (2) : 157-163.
9. Powers SW, Patton SR, Byars KC et al. Caloric intake and eating behavior in infants and toddlers with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2002 ; 109 (5) : E 75-77.
10. Poustie VJ, Smith RL, Warling RM. Oral protein calorie supplementation for children with chronic disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 ; 3 : CD 001914.

11. Smyth R, Watters S. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD 000406.
12. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis and its treatment. *Clin Nutr* 2000; 19 (6): 387-394.
13. Zamal BS, Jawad AF, Fitz Simmpns S, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2000; 137(3): 374-380.
14. Schoni MH, Casaulta -Aebischer C. Nutrition and lung function in cystic fibrosis patients: review. *Clin Nutr* 2000; 19 (2): 79-85.
15. Staab D. Cystic fibrosis - therapeutic challenge in cystic fibrosis in children. *Eur J Endocrinol* 2004; 151 (Suppl 1): S77-80.

NOUTĂŢI

HORMONII SEXUALI ŞI ARITMIILE ÎN ISCHEMIA MIOCARDICĂ

Faptul că parametrii electrofiziologici cardiaci şi predispoziţia la anumite aritmii par a fi dependente de hormonii sexuali este susţinut de o serie de studii, dar mecanismele acestei dependenţe nu sunt total elucidate; ipotezele incriminate includ afectarea expresiei şi a funcţiei unor canale ionice sau/şi activarea sistemului nervos autonom. S-a arătat că blocarea dependentă de doză a curenţilor de Ca^{2+} prin canalele L de către 17β-estradiol este mai intensă la şoareci de sex feminin în comparaţie cu cei de sex masculin, ceea ce ar susţine prima ipoteză. Administrarea de 17β-estradiol prezintă efecte antiaritmice, dependente de doză, în supresia extrasistolelor ventriculare, a tahicardiei ventriculare sau a fibrilaţiei ventriculare în timpul ischemiei cardiace. Aceste date completează cunoştinţele despre influenţele hormonilor sexuali în electrofiziologia inimii în condiţii fiziopatologice (Korte T, Grohé C. Sex hormones and arrhythmia in myocardial ischemia, *Br J Pharmacol* 2006; 149 (3): 227-228).

Irina Luciana Dumitriu

MODIFICAREA REFLEXIEI LUMINOASE A MUCOASEI ORALE, UN MARKER CLINIC PENTRU APRECIEREA RISCULUI DE CANCER COLORECTAL

Transmiterea descendentă a cancerului colorectal (CCR) este foarte bine cunoscută, astfel încât 5-10 % dintre cazuri recunosc etiologia ereditară. Identificarea precoce a familiei şi indivizilor cu risc crescut este esenţială, fiind demonstrată scăderea incidenţei cancerului şi implicit a mortalităţii prin CCR. În acest studiu a fost relevat rolul reflexiei luminoase a mucoasei orale în identificarea cancerului colorectal ereditar nonpolipos (HNPCC). Au fost examinaţi 20 de subiecţi cu HNPCC, reflexia mucoasei gingivale şi vestibulare fiind apreciată folosind un spectrofotometru. HNPCC au prezentat o scădere semnificativă a absorbţiei luminoase în 590-700 nm, având o specificitate şi o senzitivitate de 100%. Reflexia a fost <47,9% la lungimea de undă 700 nm la pacienţii cu HNPCC faţă de lotul martor. Aceste modificări pot fi precursorii unui semn fenotipic adiţional la familiile cu HNPCC, ce poate fi folosit ca prim test în programele de screening pentru CCR (De Felice C, Gentile M, Barducci A et al. Abnormal oral mucosal light reflectance: a new clinical marker of high risk for colorectal cancer. *Gut* 2006; 55: 1436-1439).

Simona Manea

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE ACTUALITĂŢI

EPIDEMIOLOGIA, ETIOLOGIA ŞI MORFOPATOLOGIA LITIAZEI BILIARE COLEDOCIENE

Khawajeh Abdul-Hafez, Camelia Bugioeanu, Ana Cătălina Grauenfels
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS AND MORPHOPATHOLOGY OF CHOLEDOCHOLITHIASIS (Abstract): Gallstones are a major cause of morbidity worldwide, and cholecystectomies are the most common elective abdominal operations performed in the United States. Our understanding of the pathogenesis and treatment of gallstones has changed dramatically over the past decade. This article reviews the current knowledge of the epidemiology, etiology and morphopathology of common bile duct stones. Large studies in which sonographic screening or necropsy data were used to estimate the prevalence of gallstone disease in different populations and to define risk factors, amenable to prevention. Within a population, gallstones occur sporadically but not randomly; specific risk factors have been identified that predict stone formation. Based in large part on composition, gallstones are categorized as cholesterol, black pigment, or brown pigment stones, with each category having a unique epidemiology and characteristic risk factors. **Key words**: COMMON BILE DUCT STONES, EPIDEMIOLOGY, CHOLELITHIASIS

EPIDEMIOLOGIE

Studiile necroptice efectuate pe mumiile egiptene şi chinezeşti atestă prezenţa litiazei veziculare din cele mai vechi timpuri. Litiaza biliară este o afecţiune extrem de frecventă, întâlnită într-un procent ridicat în rândul populaţiilor occidentale, cu standard de viaţă ridicat şi alimentaţie înalt rafinată, cu conţinut sărac în fibre şi bogat în grăsimi şi glucide şi mult mai rară în rândul populaţiilor sărace, în unele ţări ale continentului african prevalenţa apropiindu-se de zero.

Marea majoritate a calculilor prezenţi în coledoc sunt calculi migraţi din colecist (litiază coledociană secundară), calculii formaţi în calea biliară principală (litiază coledociană primară) fiind rari şi întâlnindu-se mai ales în rândul populaţiei asiatice formarea lor în arborele biliar fiind favorizată de prezenţa paraziţilor care populează calea biliară.

Litiaza biliară (LB) reprezintă o importantă cauză de morbiditate în întreaga lume, iar colecistectomia se află pe primul loc în Statele Unite ale Americii în ceea ce priveşte intervenţiile chirurgicale elective. Astăzi peste 20 de milioane de americani sunt purtători de calculi biliari, efectuându-se anual în fiecare an aproximativ 700.000 de colecistectomii.

Multă vreme singurele date care estimau prevalenţa litiazei erau cele necroptice, fără ca acestea să poată oferi valorile reale ale acestui indicator epidemiologic deoarece se efectuat pe grupe selecţionate de pacienţi. În prezent studiile epidemiologice au la bază date obţinute pe baza unor tehnici imagistice invazive sau noninvazive (ecografia abdominală, CT abdominal, colangiografia prin rezonanţă magnetică etc.) mult mai fidele.

Studiile necroptice efectuate retrospectiv pe perioade mari au indicat diferenţe mari de prevalenţă între diverse ţări şi o tendinţă de creştere în timp a prevalenţei litiazei. La necropsie s-a constatat că 24% din cazurile de litiaza biliară conţin calculi şi în calea biliară principală (1)

Studii populaţionale largi efectuate în ultimele decenii, având la baza diagnosticului metodele imagistice au confirmat o prevalenţă ridicată a litiazei în populaţia occidentală, în SUA apreciindu-se că 10% din populaţie este purtătoare de pietre şi că aproximativ 2/3 dintre aceştia sunt asimptomatici (2). Unele zone din Europa şi America ajung la 30% prevalenţă în ceea ce priveşte boala litiazică biliară, prevalenţa maximă fiind înregistrată la femeile chiliene şi cea mai scăzută în Africa subsahariană (3). Distribuţia etnică a bolii nu este pe deplin elucidată. Cu siguranţă factorul genetic roacă un rol important în patogeneza bolii, rudele de gradul I ale unui pacient cu litiază dezvoltând de 4 ori mai frecvent boala decât lotul control (4).

Creşterea în *timp* a prevalenţei bolii şi numărul mare de bolnavi din ţările înalt industrializate justifică pe deplin eticheta de „boală a civilizaţiei”.

Prevalenţa litiazei biliare este mult mai frecventă la femei comparativ cu bărbaţii, iar în ceea ce priveşte vârsta relaţia este direct proporţională, prevalenţa creşte odată cu înaintarea în vârstă. Studii efectuate în SUA au demonstrat o prevalenţă de 5-20% a LB la femeile cu vârstă cuprinsă între 20 şi 55 de ani cu o creştere semnificativă, atingând 25-30% după 55 de ani (2).

Aproximativ 15% din pacienţii cu litiază biliară veziculară au şi litiază coledociană ; dar invers procentul este mult mai mare, 95% din pacienţii cu litiază coledociană dovedindu-se a avea şi calculi veziculari (5).

Dat fiind procentul mare de purtători asimptomatici de LB incidenţa şi prevalenţa reală a bolii este greu de stabilit. Un amplu studiu danez al lui Lawenfels A. et al. urmăreşte pe o perioadă de 5 ani incidenţa LB diferenţiat pe grupe de vârstă şi sex ; incidenţa LB la bărbaţi pe paliere de vârstă 30, 40, 50 şi respectiv 60 de ani a fost 0,3%, 2,9%, 2,5%, 2,3%, iar la femei pe aceleaşi paliere de vârstă 1,4%, 3,6%, 3,1%, 3,7%. (6).

Studiile retrospective efectuate în România includ o perioadă de 110 ani şi indică o creştere semnificativă a prevalenţei LB (7).

FACTORI DE RISC LITOGEN

Din punct de vedere chimic există două tipuri de calculi :

- Calculi colesterolotici : rezultă prin metabolizarea colesterolului şi a acizilor biliari.
- Calculi pigmentari : rezultă prin metabolizarea bilirubinei.

Calculii colesterolotici se formează întotdeauna în colecist şi pot migra în coledoc. Calculii pigmentari se pot forma în colecist ulterior migrând în coledoc, însă o mare parte a calculilor pigmentari se formează *de novo* în calea biliară (8).

Variaţiile mari ale prevalenţei se asociază cu variaţia compoziţiei calculilor biliari. Astfel calculii colesterolici se întâlnesc mult mai frecvent la pacienţi proveniţi din ţări cu înalt standard economic şi sunt mai frecvent localizaţi în vezicula biliară. În Europa de Vest şi Statele Unite ale Americii dintre calculii veziculari 75% sunt calculii colesterolici şi 25% sunt calculi pigmentari. Dintre calculii coledocieni 50–70% sunt calculi colesterolici (9).

FACTORI DE RISC LITOGEN PENTRU CALCULII COLESTEROLOTICI

Studii epidemiologice vaste au stabilit o legătură evidentă între prezenţa litiazei şi numeroase alte condiţii asociate cu rol favorizant (tab. I).

TABELUL I

Factori favorizanţi ai litogenezie colesterolotice

Factori nemodificabili	Factori modificabili
Genul Vârsta Factorul genetic	Dieta Sedentarismul Obezitatea Dislipideliile Scăderea rapidă în greutate Medicaţia asociată Consumul de alcool Fumatul

Unul dintre cei mai importanţi factori nemodificabili de risc este genul. Raportul în ceea ce priveşte prevalenţa bolii pe sexe se situează între 2 : 1 şi 4 : 1 în favoarea sexului feminin, diferenţa fiind dată de ceilalţi factori de risc, factorul vârstă, genetic sau de mediu. Însă indiferent de zona geografică, grupa de vârstă studiată sau alţi factori modificabili, femeile au de cel puţin două ori mai frecvent calculi de cât bărbaţii. Influenţa endocrină este sugerată şi de constatarea că la vârsta fertilă diferenţa de prevalenţă este mult mai mare la femei, iar în postmenopauză balanţa rămâne înclinată în favoarea genului feminin dar la valori mai mici.

Pe de altă parte sarcina favorizează formarea litiazei prin diverse mecanisme : estrogenii inhibă sinteza acizilor biliar, cresc expresia receptorilor LDL pe hepatocit, având drept consecinţă augmentarea secreţiei de colestelor liber şi suprasaturarea bilei (10) ; hipomotilitatea biliară, determinată tot de hiperestrogenism favorizează formarea „sluge”-ului biliar care în timp poate fi promotorul viitorilor calculi (11). Incidenţa formării „sluge”-ului în timpul sarcinii poate atinge până la 30% din gravide, incidenţa litiazei doar 2% (12), aceasta deoarece cele mai multe gravide vor elimina spontan nămolul format imediat după naştere când constelaţia hormonală şi dinamica motilităţii biliare va reveni la normal. Multiparitatea se asociază mai frecvent cu LB, numărul de sarcini fiind în relaţie de directă proporţionalitate cu prevalenţa litiazei.

Mai mult, tratamentele hormonale, mai ales cele cu doze mari de estrogeni (şi mai puţin anticoncepţionalele care au doze mici (13)) favorizează formarea calculilor (14).

Un al doilea parametru de studiu implicat în epidemiologia bolii litiazice este varsta. Calculii biliari sunt extrem de rari la copii şi sunt de până la zece ori mai frecvenţi la persoanele vârsnice comparativ cu tinerii. Având în vedere că LB dispare spontan extrem de rar (prin dizolvare sau prin eliminare pe căile biliare), prevalenţa bolii la vârste înaintate se va cumula, valoarea crescând odată cu înaintarea în vârstă. O altă explicaţie ar fi aceea că secreţia de colesterol în bilă creşte cu vârsta şi scade sinteza de acizi biliară (prin scăderea activităţii colesterol-hidroxilazei). Raportul net în favoarea femeilor se menţine pe orice palier de vârstă. Studii autopsice seriate efectuate în SUA au demonstrat prezenţa LB la 20% din femei şi 8% din bărbaţii peste 40 de ani (15).

Cel de-al treilea factor de risc nemodificabil cu rol în litogeneză s-a dovedit a fi factorul genetic.

Diverse comunităţi din America de Nord şi Sud, care diferă foarte mult în ceea ce priveşte dieta, cultura şi mediul în care trăiesc demonstrează o prevalenţă foarte ridicată a LB ceea ce sugerează existenţa implicării factorului genetic (16).

Agregarea familială este implicată în litogeneză. Attili A. et al. publică în 2005 un studiu caz-control realizat pe 79 de pacienţi cu litiază prin care confirmă rolul factorului genetic în etiopatogeneza bolii. Prevalenţa LB a fost semnificativ mai mare la rudele de gradul I ale pacienţilor litiazici. Riscul cel mai mare a *fost dovedit* pe linie maternă, tip mamă-fiică. Factorul genetic a fost confirmat şi de constatarea că membrii aceleiaşi familii a unui pacient cu LB nu au un risc mai mare de a dezvolta calculi comparativ cu lotul control, deşi ei au acelaşi regim de viaţă (ex. dietă) cu al pacientului (17).

Dieta, obezitatea, sedentarismul

Unul dintre cei mai importanţi factori de mediu cu rol în litogeneză este dieta. Rolul grăsimilor evaluate singular nu este bine stabilit (18), dar „occidentalizarea" dietei, cu consum bogat în grăsimi şi reducere fibrelor din alimentaţie, cu un consum crescut de carbohidraţi rafinaţi care implică creşterea trigliceridemiei, scăderea toleranţei la glucoză şi hiperinsulinism, scăderea HDL-colesterolului şi creşterea LDL-colesterolului sunt cert implicaţi în litogeneză. Studiile demonstrează scăderea incidenţei LB în perioadele „grele" ale istoriei, în timp de război sau foamete, ceea ce susţine rolul litogenetic al aportului hipercaloric.

Fibrele au efect protector faţă de LB. Consumul de fibre reduce saturaţia în colesterol a bilei (19). Consumul de cafea şi alcool în cantităţi mici par a avea un rol protector posibil prin accelerarea circuitului enterohepatic al acizilor biliari.

Obezitatea este un factor prolitogen cunoscut. La femei riscul creşte direct proporţional cu indexul de masă corporală (IMC) (20). La persoanele obeze incidenţa LB creşte cam cu 2 procente pe an comparativ cu acelaşi interval de vârstă din populaţia normoponderală. Obezitatea instalată la vârste tinere măreşte riscul litogen. Sedentarismul favorizează obezitatea şi formarea LB.

Scăderea rapidă în greutate

Femeile la care curba ponderală variază cu oscilaţii mari (4-5 kg) prezintă un risc crescut de a forma LB. Regimurile stricte sau intervenţiile chirurgicale în scop de slăbire (ex. bypass-ul gastric) sunt urmate de formarea „sluge"-ului biliar şi a LB în aproximativ 25% din cazuri (21). Patogenia formării litiazei în acest caz este multifactorială, atât prin suprasaturarea bilei în colesterol şi prin hipersecreţie de mucus, dar şi prin hipomotilitatea indusă de spaţierea prânzurilor. Schifmann et al. demonstrează rolul benefic în prevenirea litogenezei biliare în cazul regimurilor de slăbile de către acidul ursodesoxicolic (22).

Medicaţia asociată

Medicamentele hipolipemiante şi mai ales fibraţii se asociază cu creşterea incidenţei litiazei la aceşti pacienţi. Derivaţii acidului fibric cresc saturarea în colesterol a bilei şi scad concentraţia acizilor biliari prin inhibarea unei colesterol-hidroxilaze (23).

Analogii somatostatinici (octreotida) utilizaţi pe termen lung (ex. în tratamentul acromegaliei) s-au dovedit a favoriza litogeneza, studiul pe o populaţie italiană descris de Montini M. et al a demonstrat o incidenţă de 28% a litiazei la pacienţii aflaţi în tratament (24).

Dintre antibiotice, ceftriaxona s-a dovedit a fi un drog puternic litogenetic, studiul lui Schaad A. et al. demonstrând o incidenţă a „sluge"-ului biliar la 43% dintre copiii unui lot tratat cu doze mari (100 mg/KgC/zi) (25).

Boli asociate

Dislipidemiile, şi în mod particular hipertrigliceridemia se asociază cu frecvenţă crescută a LB (26). Hipercolesterolemia nu s-a dovedit a fi printre factorii favorizanţi ai litogenezie (27), mai mult nivelul HDL-colesterolului se corelează invers proporţional cu prevalenţa LB (28).

Diabetul zaharat a fost cel mai intens studiat în ceea ce priveşte relaţia cu LB. Dat fiind faptul că adesea diabetul se asociază cu hipertrigliceridemie şi obezitate, cei trei facori se cumulează având efect aditiv asupra litogenezei (29). Studiile efectuate nu au putut demonstra prin date semnificative statistic că diabetul zaharat ar fi un factor de risc independent în litogeneză (30); doar la pacienţii diabetici cu hiperinsulinism diabetul zaharat se constituie în factor de risc independent generator de calculi (31). Neuropatia diabetică poate favoriza hipomotilitatea cu stază veziculară, formare de „sludge" şi apoi de calculi.

TABELUL II

Factori favorizanţi ai litiazei pigmentare

Calculi pigmentari negri (metabolici)	Calculi pigmentari bruni (infecţioşi)
Vârsta Factorul etnic Hemoliza cronică Ciroza hepatică Pancreatită cronică Nutriţia parenterală totală	Vârsta Factorul etnic Staza biliară cronică Infecţiile biliare

Bolile intestinale sunt recunoscute ca având rol în litogeneză. Boala Crohn este printre cele mai bine documentate din acest punct de vedere demonstrându-i-se clar rolul în apariţia calculilor biliari (32). De asemenea, hipomotilitate intestinală are rol favorizant în litogeneză (33).

FACTORI DE RISC LITOGEN PENTRU CALCULII PIGMENTARI

Factorii de risc sunt diferiţi în funcţie de tipul de calculi pigmentari şi sunt reprezentaţi schematic în tab. II.

Calculii pigmentari sunt mai frecvenţi în Asia şi în Extremul Orient. În SUA aceştia reprezintă cam 10-25% din totalul calculilor biliari (9). Ca şi cei colesterolotici, sunt mai frecvenţi la femei şi creşte prevalenţa odată cu înaintarea în vârstă.

Hemoliza cronică se însoţeşte în 20-50% din cazuri cu LB, cel mai frecvent în sferocitoză. Protezele valvulare mecanice se reprezintă un factor de risc litogen datorită favorizării hemolizei cronice prin factor mecanic.

Nutriţia parenterală totală se asociază cu risc înalt de dezvoltare a calculilor mai ales după câteva luni de utilizare. Autorii americani au decelat o proporţie deosebit de ridicată de pacienţi cu calculi biliari din cei cu nutriţie parenterală totală 45% la adulţi şi 43% la copii după 3-4 luni de utilizare. Postul prelungit şi lipsa alimentelor din tubul digestiv induc hipomotilitate şi stază biliară. În acest caz adesea calculii sunt de tip pigmentar (şi nu calculi colesterolotici). Sitzmann J et al. a demonstrat rolul protector al colecistokininei la aceşti pacienţi (34).

Ciroza hepatică se asociază cu un risc de până la 2-3 ori mai mare de a asocia LB faţă de populaţia generală, cel mai mare procent dintre calculi fiind de tip pigmentar.

Infecţiile biliare favorizează litogeneza prin decojugarea bilirubinei de către enzimele bacteriene (β-glucuronidaza, fosfolipaza-A, hidrolaze). Substanţele induse în acest lanţ patogenic sunt încărcate ionic negativ, anionii interacţionând cu cationii de calciu cu care formează săruri insolubile de calciu care stau la baza formării calculilor. Inflamaţia locală se asociază cu hipersecreţie de mucus şi hipomotilitate cu efect litogenetic. Celulele descuamate ca şi citoscheletul bacterian pot constitui nuclee de depunere a bilirubinatului de calciu (35). Paraziţii din căile biliare (*Ascaris lumbricoides*, *Opistorchis viverrini* etc.) pot constitui nuclee de depunere pentru viitorii calculi. Calculii bruni infecţioşi se pot forma şi pe un mic calcul colesterolotic migrat din calea biliară, care a obstruat ductul şi a produs colangita.

MORFOPATOLOGIE

Prima clasificare a calculilor biliari a fost introdusă în 1896 de Naunyn având la bază factorii etiologici (staza şi infecţia) (36), în 1924 Aschoff adaugă factorul metabolic (37), iar în 1981 National Institutes of Health adoptă clasificarea NIH a litiazei biliare care va deveni cea mai populară şi cea mai utilizată (tab. III). În 1986 Socie-

TABELUL III

Clasificarea NIH a calculilor biliari

Calculi de colesterol
Calculi pigmentari
a. Calculi negri
b. Calculi bruni

tatea Japoneză de Gastroenterologie propune o nouă clasificare („clasificarea japoneză") (tab. IV) (38).

1. Din punct de vedere al compoziţiei chimice deosebim calculi colesterolotici şi calculi pigmentari.

Calculii colesterolotici sunt cei mai frecvenţi, sunt de culoare alb-cristalină sau alb-gălbui dacă sunt constituiţi numai din colesterol. Calculii colesterolotici puri sunt alcătuiţi într-un procent de peste 95% din colesterol, dar aceştia sunt foarte rari. Cei mai frecvenţi sunt calculii cu aproximativ 70% colesterol.

TABELUL IV

Clasificarea japoneză a calculilor biliari

Calculi de colesterol
a. Calculi puri
b. Calculi combinaţi
c. Calculi micşti
Calculi pigmentari
a. Calculi negri
b. Calculi de bilirubinat de calciu
Calculi rari

Calculii pigmentari sunt formaţi într-o proporţie de 40-80% din bilirubinat de calciu şi sub 10% colesterol. Calculii negri mai conţin carbonat de calciu şi fosfat de calciu. Calculii bruni pot conţine săruri de calciu ale acizilor graşi.

2. Clasificare după morfologie

Calculii biliari pot fi unici sau multipli (fig. 1).

Calculii colesterolotici sunt alcătuiţi din cristale de colesterol dispuse radiar. Pot fi rotunzi, ovalari, muriformi, multifaţetaţi. În secţiune transversală calculii de colesterol au un miez pigmentat. Sunt consideraţi puri calculii cu zona centrală pigmentată care nu ocupă mai mult de 1/3 din diametrul pietrei (fig. 2). Calculii colesterolotici micşti sau combinaţi sunt alcătuiţi din două zone diferit colorate (fig. 3). Studiile efectuate în microscopie electronică de Stewart et al. au demonstrat prezenţa bacteriilor în calculii combinaţi sau micşti în zona pigmentată, dar niciodată în calculii puri.

Calculii pigmentari negri sunt mici, multipli, lucioşi, faţetaţi (fig. 4). Calculii pigmentari bruni sunt mai rari, în număr redus, cu suprafaţă neregulată şi consistenţă redusă (fig. 5).

3. Clasificarea după localizarea anatomică

Marea majoritate a calculilor se formează în colecist. În acest context deosebim calculi coledocieni primari (formaţi în coledoc) şi calculi coledocieni secundari (migraţi din colecist). Diagnosticul diferenţial între calculii primitivi şi secundari ai coledocului este important din punct de vedere terapeutic. Pentru calculii secundari odată cu extragerea lor (endoscopică sau nu), colecistectomia rezolvă problema. În cazul calculilor primitivi cel mai adesea există un factor favorizant de formare a calculilor (ex. stenoze biliare), astfel deşi se extrage şi se rezolvă temporar suferinţa pacientului, factorul litogenetic va continua să acţioneze şi să se formeze noi calculi.

Inflamaţia canalului coledoc şi contaminarea bacteriană însoţesc, de regulă litiaza coledociană. Alterări histologice ale căilor biliare sunt observate în toate cazurile de colangită şi în 50% din cazurile de calculi coledocieni fără inflamaţie asociată (39). Modificările constau în fibroza laminei propria cu pierderea fibrelor elastice, atrofie focală sau distrucţie a epiteliului, infiltrat limfocitar şi polimorfonuclear şi inflamaţie atrofică sau modificări glandulare hiperplazice (40).

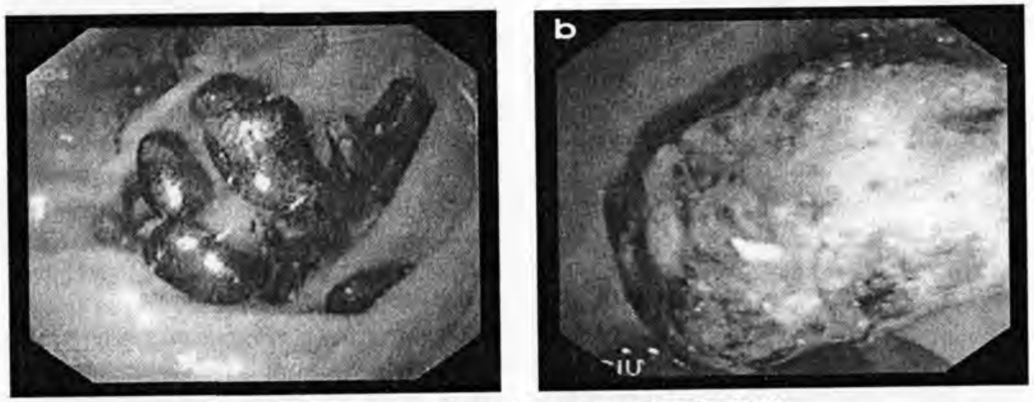


Fig. 1. Aspecte endoscopice postextracţie prin ERCP

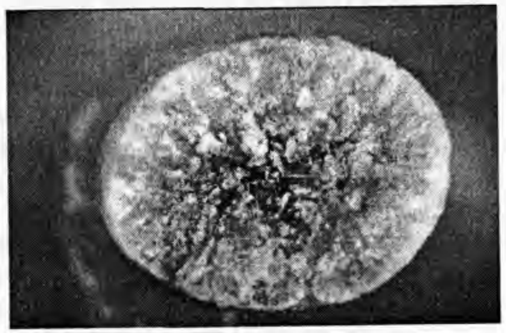


Fig. 2. Calculi colesterolotici

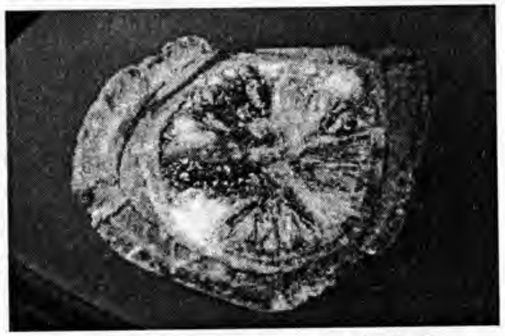


Fig. 3. Calculi colesterolotici micşti

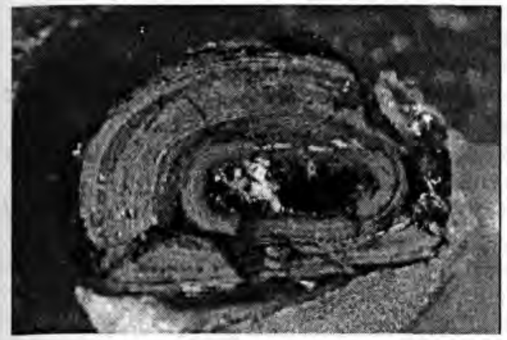


Fig. 4. Calculi pigmentari negri

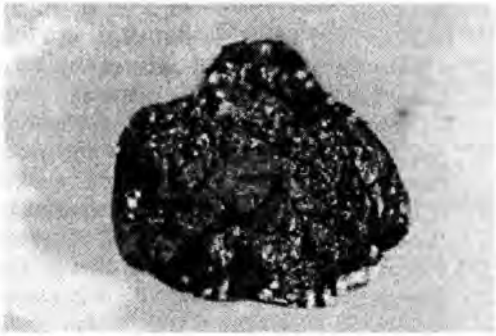


Fig. 5. Calculi pigmentaţi bruni

BIBLIOGRAFIE

1. Diel AK. Epidemiology and natural history of gallstone disease. *Gastroenterol Clin N Am* 1991 ; 20 : 1-19.
2. Bates T, Harrison M, Lowe D et al. Longitudinal study of gallstone prevalence at necropsy. *Gut* 1992 ; 33 : 103-107.
3. Everhart JE et al. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the US. *Gastroenterol* 1999 ; 117 (3) : 632-639.

4. Sarin SK, Negi VS, Dewan R et al. High familial prevalence of gallstones in the first-degree relatives of gallstone patients. *Hepatol* 1995 ; 22 : 138-141.
5. Soloway RD, Trotman BW, Ostrow JD. Pigment gallstones. *Gastroenterol* 1977 ; 72 : 167-182.
6. Lowenfels AB, Velema JP. Estimating gallstone incidence from prevalence data (Erratum in *Scand J Gastroenterol* 1993 ; 28 : 97). *Scand J Gastroenterol* 1992 ; 27 : 984-993.
7. Acalovschi M et al. Comparative prevalence of gallstone disease at 100-year interval in a large Romanian town, a necropsy study. *Dig Dis Sci* 1987 ; 32 (4) : 354-357.
8. Bilhartz L, Horton J. Gallstone disease. In : Sleisenger MH, Fordtran JS editors. *Gastrointestinal Disease*. 6th ed. Philadelphia : WB Saunders Comp, 1998, 1579-1624.
9. Trotman BW. Pigment gallstone disease. *Gastroenterol Clin N Am* 1991 ; 20 : 111.
10. Tsimoyiannis EC, Antoniou NC, Tsaboulas C et al. Cholelithiasis during pregnancy and lactation : Prospective study. *Eur J Surg* 1994 ; 160 : 627-632.
11. Valdivieso V, Covarrubias C, Siegel F et al. Pregnancy and cholelithiasis : Pathogenesis and natural course of gallstones diagnosed in early puerperium. *Hepatol* 1993 ; 17 : 1-17.
12. Maringhini A, Ciambra M, Baccelliere P et al. Biliary sludge and gallstones in pregnancy : Incidence, risk factors, and natural history. *Ann Intern Med* 1993 ; 119 : 116-121.
13. Grodstein F, Colditz GA, Hunter DJ et al. A prospective study of symptomatic gallstones in women : Relation with oral contraceptives and other risk factors. *Obstet Gynecol* 1994 ; 84 : 207-214.
14. Everson GT, McKinley C, Kern F Jr. Mechanisms of gallstone formation in women : Effects of exogenous estrogen (Premarin) and dietary cholesterol on hepatic lipid metabolism. *J Clin Invest* 1991 ; 87 : 237-243.
15. Lee S, Ko C. Gallstones. In : Yamada T, Alpers DH, Laine L, Kaplowitz N, Powell DW editors. *Textbook of Gastroenterology*. Philadelphia : JB Lippincott Co, 2003, 1995-2022.
16. Egbert AM. Gallstone symptoms : Myth and reality. *Postgrad Med* 1991 ; 190 : 119-124.
17. Attili AF et al. Prevalence of gallstone disease in first-degree relatives of patients with cholelithiasis. *World J Gastroenterol* 2005 ; 11 (41) : 6508-6511.
18. Kern FJ. Effects of dietary cholesterol on cholesterol and bile acid homeostasis in patients with cholesterol gallstones. *J Clin Invest* 1994 ; 93 : 1186-1192.
19. Tseng M. Dietary intake and gall bladder disease : a review. *Pub Health Nutr* 1999 ; 2 : 161-172.
20. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA et al. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992 ; 55 : 652-659.
21. Shiffman ML, Sugerman HJ, Kellum JM et al. Gallstone formation after rapid weight loss : A prospective study in patients undergoing gastric bypass surgery for treatment of morbid obesity. *Am J Gastroenterol* 1991 ; 86 : 1000-1010.
22. Shiffman ML, Kaplan GD, Brinkman-Kaplan V et al. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program. *Ann Intern Med* 1995 ; 122 : 899-907.
23. Stahlberg D, Reihner E, Rudling M et al. Influence of bezafibrate on hepatic cholesterol metabolism in gallstone patients : Reduced activity of cholesterol 7 alpha-hydroxylase. *Hepatol* 1995 ; 21 : 1025-1032.
24. Montini M, Gianola D, Pagani MD et al. Cholelithiasis and acromegaly : Therapeutic strategies. *Clin Endocrinol* 1994 ; 40 : 401-409.
25. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Tschaeppeler H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet* 1988 ; 2 : 1411-1419.
26. Barbara L, Sama C, Morselli Labate AM et al. A population study on the prevalence of gallstone disease : The Sirmione Study. *Hepatol* 1987 ; 7 : 913-922.
27. *** The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy : Part II. Factors associated with the disease. *Hepatol* 1988 ; 8 : 907-916.
28. Thornton J, Symes C, Heaton K. Moderate alcohol intake reduces bile cholesterol saturation and raises HDL cholesterol. *Lancet* 1983 ; 2 : 819-824.

29. Shaw SJ, Hajnal F, Lebovitz Y et al. Gallbladder dysfunction in diabetes mellitus. *Dig Dis Sci* 1993 ; 38 : 490-503.
30. Jorgensen T. Gall stones in a Danish population : Relation to weight, physical activity, smoking, coffee consumption and diabetes mellitus. *Gut* 1989 ; 30 : 528-535.
31. Haffner SM, Diehl AK, Mitchell BD et al. Increased prevalence of clinical gallbladder disease in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1990 ; 132 : 327-332.
32. Whorwell PJ, Hawkins R, Dewbury K et al. Ultrasound survey of gallstones and other hepatobiliary disorders in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1984 ; 29 : 930-937.
33. Heaton KW et al. An explanation for gallstones in normal-weight women : slow intestinal transit. *Lancet* 1993 ; 341 : 8-10.
34. Sitzmann JV, Pitt HA, Steinborn PA et al. Cholecystokinin prevents parenteral nutrition induced biliary sludge in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1990 ; 170 : 25-31.
35. Leung JW, Sung JY, Costerton JW. Bacteriological and electron microscopy examination of brown pigment stones. *J Clin Microbiol* 1989 ; 27 : 915-922.
36. Naunyn B. *A Treatise on Cholelithiasis Trends*. London : New Sydenham Society.
37. Aschoff L. *Lectures in Pathology*. New York : Paul Hoeber Inc., 1924.
38. Kim IS, Myiung SJ et al. Classification of gallstones revisited. *Yonsei Med J* 2003 ; 44 : 561-570.
39. Diehl AK. Gallstone size and the risk of cancer. *JAMA* 1993 ; 250 : 2323-2325.
40. Lascarides CE, Bini JE, Newman E. Intrinsic common bile duct stricture : An unusual presentation of retro-peritonal fibrosis. *Gastrointestinal Endoscopy* 1999 ; 50 ; 1-7.

NOUTĂŢI

COMPARAŢII PRIVIND EFICIENŢA AMOXICILINEI, CLINDAMICINEI ŞI MOXIFLOXACINEI ÎN PREVENIREA BACTERIEMIEI POSTEXTRACŢIONALE

În cadrul unui studiu, efectuat la Universitatea Santiago de Compostela din Spania, a fost evaluată eficienţa tratamentului profilactic cu amoxicilină, clindamicină şi moxifloxacină în prevenirea bacteriemiei postextracţionale. Cei 221 de pacienţi adulţi ce necesitau extracţii dentare sub anestezie generală au fost repartizaţi în : lot martor, lot tratat cu amoxicilină (AMX)-2 g, lot tratat cu clindamicină (CLI)-600 mg şi lotul tratat cu moxifloxacină (MXF)- 400 mg. Subiecţii au primit dozele de antibiotic cu 1-2 ore înainte de efectuarea anesteziei. De la fiecare individ au fost recoltate probe de sânge venos la început, 30 secunde, 15 minute şi 1 oră după efectuarea extracţiilor dentare. Probele au fost inoculate în BACTEC Plus aerob şi anaerob şi prelucrate cu instrumentul BACTEC 9240. Subculturile şi, în plus, identificarea bacteriilor izolate au fost realizate prin tehnici microbiologice convenţionale. Prevalenţa bacteriemiei postextracţionale în cazul lotului martor, lotului AMX, lotului CLI şi MXF a fost 96%, 46%, 85% şi 57% la 30 secunde ; 64%, 11%, 70% şi 24% la 15 minute ; 20%, 4%, 22% şi 7% la o oră. În cadrul tuturor loturilor, cel mai frecvent implicat a fost Streptococcus spp. (44-68%), cel mai mic procentaj fiind detectat la grupul AMX (44%). Profilaxia cu amoxicilină şi moxifloxacină a fost eficientă în scăderea prevalenţei şi duratei bacteriemiei postextracţionale. Clindamicina s-a dovedit fără eficienţă. În consecinţă, profilaxia cu moxifloxacină constituie o alternativă de recomandat pentru prevenirea bacteriemiei postextracţionale, atunci când antibioticele beta-lactamice nu sunt indicate (Diz Dios P, Tomas Carmona I, Limeres Posse J et al. Comparative efficacies of amoxicillin, clindamycin and moxifloxacin in prevention of bacteriemia following dental extractions. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 ; 50 (9 : 2996-3002).

Irina Grădinaru

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

EVALUAREA DISFUNCŢIEI ENDOTELIALE PRIN ECOGRAFIE VASCULARĂ LA PACIENŢII CU INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ CRONICĂ

Liliana Slătineanu, Viviana Aursulesei, A. Petriş, Georgeta Datcu, M.D. Datcu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica I Medicală Cardiologică

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION ASSESSMENT USING VASCULAR ULTRASOUND IN HEART FAILURE PATIENTS (Abstract): Endothelial dysfunction is an important factor leading to aterosclerosis, hypertension and heart failure. Flow mediated dilatation (endothelium dependent function) can be evaluated by vascular ultrasound. We investigated 71 heart failure patients (36 men-50.7%, 35 women-49.3%). The evaluation methods were: electrocardiogram, vascular ultrasound, echocardiography, chest X ray, hematological and biochemical tests. The statistical correlations were performed between clinical data, morphogical and hemodynamic parameters. Our results showed that endothelial dysfunction was present in all heart failure patients but it did not correlate with hemodynamic parameters. Elastic arterial parameters variation correlated with heart failure severity and flow mediated vasodilation. **Key words**: ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, HEART FAILURE, VASCULAR ULTRASOUND

Endoteliul vascular este un organ paracrin ce secretă numeroşi factori ce reglează tonusul vascular, creşterea celulară, interacţiunea dintre trombocite şi leucocite şi proprietăţile trombocitelor. Disfuncţia endotelială este un factor important în dezvoltarea aterosclerozei, hipertensiunii arteriale dar şi insuficienţei cardiace. Prin ecografie vasculară la nivelul arterei brahiale (1) se poate evalua: vasodilataţia de repaus, vasodilataţia mediată de flux (FMD), o funcţie dependentă de endoteliu, vasodilataţia independentă de endoteliu (NMD), parametrii elastici arteriali (distensibilitatea şi complianţa). Cu ajutorul unui stimul ce determină eliberarea endotelială de NO, se induce vasodilataţia ce poate fi cuantificată prin indexul funcţiei vasomotorii. Această tehnică este atractivă deoarece este noninvazivă şi se pot efectua măsurători repetate, dar are limite tehnice şi de interpretare.

Evaluarea vasodilataţiei mediate de flux independentă de endoteliu (NMD), care se poate efectua într-o etapă ulterioară, permite diferenţierea efectului remodelării vasculare asupra funcţiei arteriale.

Parametrii elastici arteriali (complianţa şi distensibilitatea) permit aprecierea modificărilor morfologice ale arterelor şi, prin corelaţie cu parametrii funcţionali, relaţia acestora cu disfuncţia endotelială (2).

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul studiat a cuprins 71 de pacienţi (36 bărbaţi-50,7 % şi 35 femei-49,3 %) cu insuficienţă cardiacă cronică, internaţi în Clinica I Medicală Cardiologică în perioada aprilie-septembrie 2006.

Pacienţii au fost selectaţi şi incluşi în studiu după următoarele criterii: cardiomiopatie dilatativă de cauză ischemică sau alcoolică (cea idiopatică fiind greu de afirmat la pacienţii din acest lot) cu fracţie de ejecţie (FE) ≤ 40% ; consimţământul informat al pacientului, având în vedere efectuarea unor explorări imagistice şi a unor teste biochimice specifice ; absenţa unei patologii asociate care ar fi putut interfera cu rezultatele obţinute. Criteriile de excludere ale pacienţilor din acest studiu au fost: prezenţa unei afecţiuni valvulare sau a unei cardiopatii congenitale.

Vârsta medie a pacienţilor din lotul studiat a fost de 72,07 ani (cu limite 55 - 85 ani); vârsta medie în funcţie de sex a fost de 72,80 ± 5 ani la bărbaţi şi 71,31 ±7 ani la femei.

Datele anamnestice luate în evidenţă au fost: hipertensiunea arterială, infarctul miocardic, angina pectorală, arteriopatia obliterantă a membrelor inferioare (AOMI), accidentul vascular cerebral (AVC), diabetul zaharat tip 2 (DZ tip 2) şi dislipidemia (tab. I). Nu au fost incluşi pacienţi cu insuficienţă renală cronică, afecţiuni neoplazice, colagenoze, ciroză hepatică (pacienţii fiind incluşi într-un studiu mai larg ce vizează disfuncţia endotelială în insuficienţa cardiacă cronică).

La toţi pacienţii s-a efectuat o evaluare clinică a clasei NYHA de ICC dar şi conform clasificării Boston (clinică şi radiologică) a ICC. S-au efectuat o serie de teste biochimice şi hematologice: uree, creatinină, rezerva alcalină, determinarea sodiului şi potasiului plasmatic, colesterol, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride, TGO, TGP, GGT, hemoleucograma. Investigaţiile imagistice au presupus efectuarea radiografiei toracice, electrocardiogramei, ecocardiografiei transtoracice, ecografie vasculară.

TABELUL I

Incidenţa unor afecţiuni cardiovasculare şi metabolice pe tot lotul şi distribuţia funcţie de sex

	LOT	**Bărbaţi**	**Femei**
HTA	36,62%	12,68%	23,94%
Infarct miocardic	14,07%	11,27%	2,8%
Angină pectorală	12,68%	5,63 %	7,14%
AOMI	7,14%	4,34%	2,8%
AVC	2,8%	2,8%	0
DZ tip 2	17,02%	4,34%	12,68%
Dislipidemie	0	0	0

Ecocardiografia transtoracică s-a efectuat utilizând un ecograf ATL HDI 1500 produs de Philips Medical Systems Hamburg, Germania cu o sondă de 2,5 MHz şi a urmărit determinarea unor parametri morfologici, funcţionali şi hemodinamici ai cordului. Cu ajutorul datelor obţinute s-au determinat: fracţia de ejecţie, fracţia de scurtare, debitul sistolic, debitul cardiac, indexul cardiac, rezistenţa vasculară sistemică, presiunea sistolică în artera pulmonară.

Ecografia vasculară s-a efectuat la nivelul arterei brahiale utilizând un ecograf ATL HDI 1500 produs de Philips Medical Systems Hamburg, Germania cu o sondă de 7,5 MHz conform ghidului de ecografie vasculară 2002 (1). Pacientul a fost aşezat în decubit dorsal cu braţul într-o poziţie confortabilă pentru examinarea arterei brahiale care a fost examinată în plan longitudinal deasupra fosei antecubitale. S-a ales un segment la care intima a fost clar identificată atât anterior cât şi posterior, prin examinare 2D. S-a măsurat diametrul sistolic şi diastolic şi velocitatea bazală.

Pentru a crea un stimul la nivelul arterei brahiale, s-a plasat manşeta unui sfigmanometru la nivelul antebraţului. Ocluzia arterială s-a realizat prin creşterea presiunii în manşetă la o valoare care depăşeşte cu 50 mmHg tensiunea arterială sistolică. Timpul de menţinere a ocluziei a fost de 5 minute. Aceasta determină ischemie şi, ca urmare, dilataţia vaselor de rezistenţă din aval prin mecanism autoreglator. Dezumflarea bruscă a manşetei determină hiperemie reactivă. Deci, creşterea stresului parietal determină dilatarea arterei brahiale. Înregistrarea imaginilor arterei brahiale în plan longitudinal au loc continuu între 30 secunde şi maxim 2 minute de la dezumflarea manşetei. Semnalul Doppler pulsat este obţinut imediat şi nu mai târziu de 15 secunde de la dezumflare. S-a măsurat diametrul arterei în hiperemie şi velocitatea în hiperemie.

La cel puţin 10 minute de la hiperemia reactivă se înregistrează o altă imagine ce reflectă restabilirea condiţiei bazale. Se administrează nitroglicerină sublingual (0,4 mg) urmărindu-se măsurarea răspunsului vasodilatator obţinut. Nitroglicerina este un donor exogen de NO, răspunsul obţinut reprezentând vasodilataţia independentă de endoteliu şi reflectând funcţia muşchiului neted vascular (23). Vasodilataţia maximă apare la 3-4 minute după administrarea nitroglicerinei, imaginile fiind înregistrate continuu în tot acest timp. Această ultimă parte a testului nu s-a efectuat dacă pacientul prezenta valori scăzute ale TA (sub 110 mmHg sistolică).

REZULTATE

Diametrul diastolic bazal nu cuantifică prezenţa sau absenţa disfuncţiei endoteliale. Măsurarea lui este necesară pentru calculul ulterior al parametrilor acesteia.

Valoarea medie a diametrului diastolic bazal la pacienţii incluşi în studiu a fost de 0,34 ± 0,07 cm, cu valori medii de 0,345 ± 0,06 cm la bărbaţi şi 0,335 ± 0,04 cm la femei.

Diametrul sistolic bazal are o valoare medie de 0,3707 ± 0,06 cm, cu valorii medii de 0,3786 ± 0,056 cm la bărbaţi şi 0,3626 ± 0,035 cm la femei.

Prin calcularea diferenţei dintre diametrele bazale (Ddiastolic - Dsistolic) se poate evalua vasodilataţia spontană, care este mai importantă la femei faţă de bărbaţi (0,028, respectiv 0,025) în lotul de pacienţi cu ICC studiaţi.

Diametrul arterei brahiale în hiperemie reactivă are o valoare medie de 0,398 ± 0,042 cm, cu valori medii de 0,387 ± 0.067 cm la bărbaţi şi 0,408 ± 0,03 cm la femei.

Vasodilataţia mediată de flux (FMD) este un parametru dependent de endoteliu şi este exprimată ca fiind modificarea diametrului arterial indusă de hiperemia reactivă faţă de diametrul bazal exprimat în procente.

Analiza acestui parametru a arătat o valoare medie de 8,67 ± 0,8%, cu valori medii de 9,61 ± 0,88% la bărbaţi şi 7,04 ± 0,57% la femei.

Analizând datele se observă în primul rând o scădere globală a FMD la toţi pacienţii din lot, ceea ce semnifică o alterare a vasodilatatiei mediate de flux, parametru dependent de endoteliu (sub 10% se consideră un răspuns alterat al vasului la stimularea mecanică). În al doilea rând, se constată valori net scăzute în lotul de femei faţă de cel de bărbaţi (7,04 ± 0,57 % faţă de 9,61 ± 0,88 %), ceea ce ne permite formularea ipotezei că disfuncţia endotelială este mai importantă la femeile cu ICC decât la bărbaţii cu aceeaşi afecţiune (fig. 1).

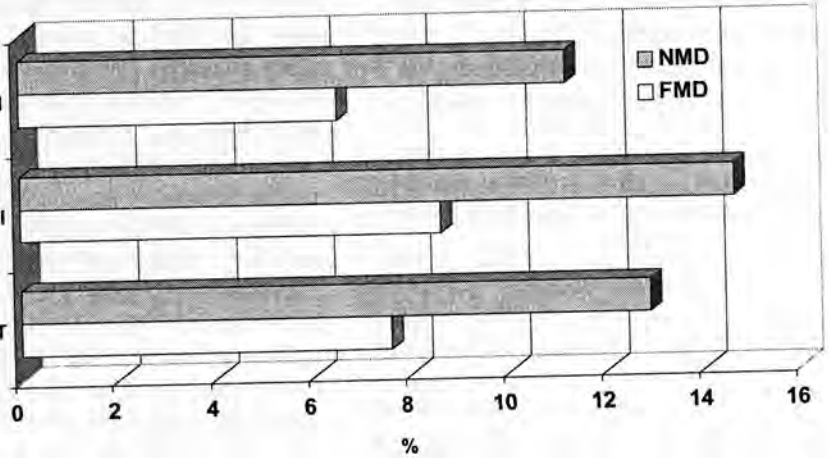


Fig. 1. Valorile medii ale FMD şi NMD în lotul studiat.

Diametrul arterei brahiale indusă de nitroglicerina administrată sublingual are valoarea medie de 0,426±0,05 cm, cu valori medii de 0,432±0,021 cm la bărbaţi şi 0,388 ±0,034 cm la femei. Constatăm aceeaşi valoare semnificativ inferioară în lotul de femei decât în cel de bărbaţi.

Vasodilataţia independentă de endoteliu (NMD) este exprimată ca fiind modificarea diametrului arterial indusă de nitroglicerină faţă de diametrul bazal exprimat în procente.

Analiza NMD a indicat o valoare medie de 12,86±1,3%, cu valori medii de 14,61 ±1,01% la bărbaţi şi 11,18±1,45% la femei.

Faţă de valorile FMD se constată o variaţie în acelaşi sens a valorilor NMD la bărbaţi şi la femei. Aceste date indică remodelarea vasculară mai importantă la lotul de femei decât la cel de bărbaţi.

Cu ajutorul formulelor am calculat următorii parametri:

- Distensibilitatea = 100 x [(Ds^2xDd^2) /Dd^2]/ presiunea pulsului
- Complianţa = (Ds^2xDd^2)/ presiunea pulsului

Analizând parametrii pe subloturi funcţie de clasa NYHA am observat scăderea distensibilităţii odată cu agravarea clasei NYHA (clasa IV NYHA 1,09 ± 0,14 /kPa%, clasa III NYHA 1,32 ± 0,09 /kPa%, clasa II NYHA 1,60±0,15/kPa%, $P < 0,05$). Rezultate similare am obţinut şi în ceea ce priveşte complianţa: clasa IV NYHA - 0,17 ± 0,02 mm^2 kPa, clasa III NYHA 0,22 ± 0,02 mm^2 kPa, clasa II NYHA 0,26 ± 0,02 mm^2 kPa ($P < 0,01$). Atât distensibilitatea cât şi complianţa s-au corelat semnificativ statistic cu FMD (fig. 2)

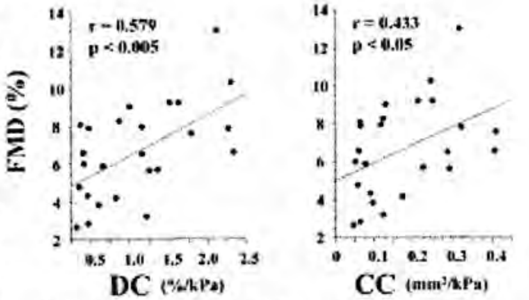


Fig. 2. Corelaţia puternică între distensibilitate (DC) şi complianţă (CC) şi vasodilataţia mediată de flux (FMD)

Utilizând datele clinice, ecocardiografice atât morfologice cât şi funcţionale, dar şi parametrii hemodinamici am analizat statistic corelaţiile existente între aceştia şi parametrii de disfuncţie endotelială determinaţi ecografic.

Am subîmpărţit pacienţii din lot în trei subloturi, funcţie de clasa NYHA de ICC şi am analizat valorile vasodilataţiei de repaus, a celei mediate de flux şi ale vasodilataţiei dependente de endoteliu şi am observat:

- sublotul A (pacienţii cu ICC clasa II NYHA):
  - Ddiastolic în repaus - valoare medie de 0,339±0,029 cm;
  - Dsistolic în repaus - valoare medie de 0,375±0,049 cm;
  - Variaţia de repaus a D - valoare medie de 0,035±0,01 cm;
  - FMD - valoare medie de 9,23±0,62%;
  - NMD - valoare medie de 11,71± 0,75%;
- sublotul B (pacienţii cu ICC clasa III NYHA):
  - Ddiastolic în repaus - valoare medie de 0,345±0,058 cm;
  - Dsistolic în repaus - valoare medie de 0,372±0,064 cm;
  - Variaţia de repaus a D - valoare medie de 0,027±0,01 cm;
  - FMD - valoare medie de 7,83±0,45%;
  - NMD - valoare medie de 15,39±0,78%;
- sublotul C (pacienţii cu ICC clasa IV NYHA):

o Ddiastolic în repaus - valoare medie de 0,322±0,056 cm;

o Dsistolic în repaus - valoare medie de 0,343±0,042 cm;

o Variatia de repaus a D - valoare medie de 0,021±0,003 cm;

o FMD - valoare medie de 7,65±0,34%;

o NMD - valoare medie de 9,23±0,41%.

Constatăm că atât variaţia medie de repaus a diametrului arterial cât şi FMD scad cu agravarea ICC, spre doesebire de NMD care nu prezintă aceeaşi variaţie (fig. 3). Acest fapt aduce argumente suplimentare în favoarea agravării disfuncţiei endoteliale odată cu creşterea clasei NYHA.

Deşi utilizează şi elemente de explorare paraclinică, am inclus în acest subcapitol şi analiza scorului Boston de evaluare a ICC, deoarece două din cele trei criterii de evaluare sunt clinice.

Dat fiind scorul obţinut la toţi pacientii din lot (între 8 şi 12 puncte) am efectuat două subloturi la care am efectuat următoarele corelaţii:

- sublotul 1 (cu scor 8-10)

o Ddiastolic în repaus - valoare medie de 0,358±0,065 cm

o Dsistolic în repaus - valoare medie de 0,378±0,054 cm

o Variaţia de repaus a D - valoare medie de 0,036±0,008 cm

o FMD - valoare medie de 8,67±0,72%

o NMD - valoare medie de 13,67±0,54%

- sublotul 2 (cu scor între 11 şi 12)

o Ddiastolic în repaus - valoare medie de 0,335±0,078 cm

o Dsistolic în repaus - valoare medie de 0,346±0,067 cm

o Variaţia de repaus a D - valoare medie de 0,0289±0,0048 cm

o FMD - valoare medie de 7,98±0,95%

o NMD - valoare medie de 11,88±0,61%

Constatăm o scădere în paralel a vasodilataţiei de repaus, vasodilataţiei mediate de flux şi a vasodilataţiei independente de endoteliu odată cu creşterea scorului Boston, deci cu agravarea ICC (fig. 4).

În ce priveşte corelaţiile cu antecedentele patologice ale pacienţilor, nu am identificat existenţa unei corelaţii semnificative statistic cu prezenţa sau absenţa diabetului zaharat şi a dislipidemiei, date care nu sunt concordante cu cele din literatură, dar pe care le-am explicat ca fiind datorate lotului mic de pacienţi diabetici şi a celor dislipidemici.

Rezultatele au fost diferite în ceea ce priveşte prezenţa vasodilataţiei dependente de endoteliu (FMD) la pacienţii cu istoric de hipertensiune arterială, la care s-a dovedit existenţa unei corelaţii semnificative statistic (tab. II), dar nu şi în ceea ce priveşte vasodilataţia independentă de endoteliu.

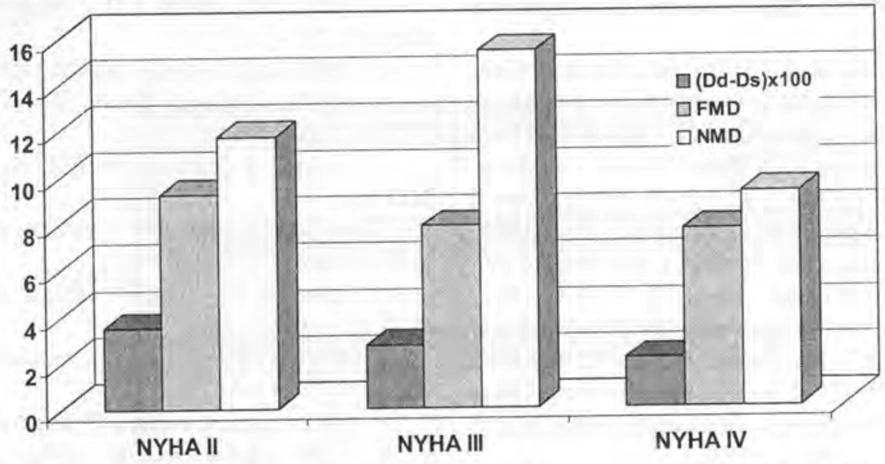


Fig. 3. Valorile medii ale FMD, NMD şi ale variaţiei de repaus a diametrului arterial funcţie de clasele NYHA de ICC

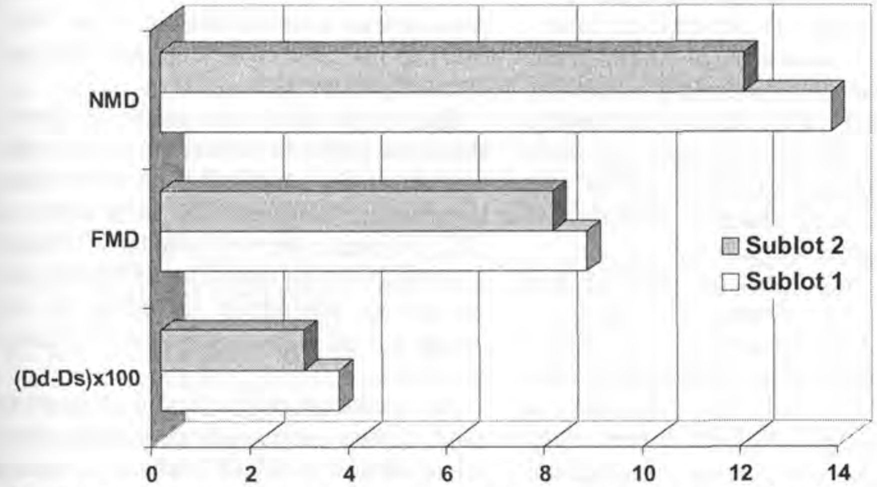


Fig. 4. Evoluţia parametrilor de disfuncţie endotelială determinaţi ecografic funcţie de scorul Boston

TABELUL II

Analiza statistică a FMD şi NMD la pacienţii cu istoric de HTA

	t-value	Valid N	Std.Dev.	F-ratio	p
NMD	-0.70135	21	7.653	1.545969	0.288678
FMD	-1.22095	26	7.409	3.037767	0.004066

Aceste date aduc argumente în plus care certifică prezenţa şi importanţa disfuncţiei endoteliale la pacienţii cu HTA care au evoluat spre insuficienţă cardiacă cronică.

Analiza statistică a demonstrat însă că pe cele două intervale de scor Boston, nu există diferenţe semnificative dpdv statistic între loturi decât în ceea ce priveşte vasodilataţia independentă de endoteliu.

Studierea corelaţiei între parametrii hemodinamici şi parametrii de disfuncţie endotelială a plecat de la stabilirea unei corelaţii între valoarea FMD şi FE a ventriculului stâng. Efectuarea testului ANOVA pe intervale de FE (<20%, 20-30%, 30-40%) a demostrat existenţa unei corelaţii semnificative între FMD şi FE pe intervale. In tabelul II se observă existenţa unor diferenţe semnificative din punct de vedere statistic între valorile FMD corespunzătoare intervalelor de FE.

Aceste date certifică modificările progresive ale vasodilataţiei mediate de flux, o funcţie dependentă de endoteliu, odată cu agravarea dpdv hemodinamic a ICC. Astfel putem considera că disfuncţia endotelială se agravează cu progresia ICC şi poate fi determinată cu ajutorul ecografiei vasculare prin măsurarea FMD.

DISCUŢII

Pacienţii cu ICC se caracterizează prin rezistenţă vasculară periferică crescută în repaus şi alterarea răspunsului vasodilatator la diverşi stimuli. Mecanismele ce determină alterarea tonusului vascular implică activarea factorilor neuroumorali precum sistemul renină-angiotensină, sistemul nervos simpatic, sistemul endotelinic, oxidul nitric.

În acest studiu ne-am propus să evaluăm

pe de o parte disfuncţia endotelială prin ecografie vasculară la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi, pe de altă parte, relaţiile acesteia cu parametrii hemodinamici. Utilizând ecografia vasculară am determinat prin calcul complianţa şi distensibilitatea arterială, parametri elastici care sunt modificaţi în afecţiuni caracterizate prin disfuncţie endotelială (2,3,4).

Scăderea vasodilataţiei mediată de flux (FMD), parametru dependent de endoteliu la pacientii din lotul studiat ca parametru absolut certifică disfuncţia endotelială existentă. Pe de altă parte, alterarea FMD nu variază funcţie de gravitatea clinică a ICC evaluată global cu ajutorul clasificărilor NYHA şi Boston (ultima include şi un parametru radiologic).

Rezultate similare am obţinut în încercarea de a corela FMD cu datele anamnestice, deşi aceste rezultate nu au semnificaţie statistică datorită loturilor mici de pacienţi care prezentau date anamnestice similare (atenţie deosebită s-a acordat antecedentelor de diabet zaharat, accident vascular cerebral, arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare, dislipidemia). În ceea ce priveşte antecedentele de HTA se remarcă corelaţia semnificativă statistic a FMD, un argument în plus a disfuncţiei endoteliale prezente la pacienţii cu HTA.

Pe altă parte studiul de faţă a demonstrat existenţa unor proprietăţi elastice anormale la pacienţii cu ICC. Mai multe studii anterioare au demonstrat aceleaşi modificări la nivelul arterei carotide şi a membrului superior la această categorie de pacienţi (5,6,7,8). Complianţa vasculară este determinată de factori structurali (colagen, elastină, muşchi neted vascular) dar şi de hormonii vasoactivi (ex: angiotensina II, endotelina, oxidul nitric etc.). Pe de altă parte aceeaşi factori neuroumorali controlează distensibilitatea arterelor de conductanţă. Mai multe studii au demonstrat scăderea sintezei şi sensibilităţii la oxidul nitric (NO) la pacienţii cu ICC uşoară sau moderată (9,10,11,12).

Ramsey et al. (6) au arătat că distensibilitatea creşte în paralel cu vasodilataţia mediată de flux la nivelul arterei brahiale la persoanele sănătoase dar nu şi la cei cu ICC. Aceasta a permis formularea ipotezei că distensibilitatea arterială este reglată prin mecanisme dependente de endoteliu. Această ipoteză a fost susţinută şi de Kinlay et al. (13).

Un studiu recent publicat de Nakamura et al. (2) demonstrează corelaţia dintre parametrii elastici ai arterei brahiale şi funcţia endotelială la pacienţii cu ICC, date în concordanţă cu cele obţinute în acest studiu.

Corelaţiile cu parametrii hemodinamici au oferit rezultate diferite. Vasodilataţia dependentă de endoteliu, deşi scăzută, nu a variat ca şi gravitate în paralel cu parametrii hemodinamici. Cu alte cuvinte, indiferent de gravitatea hemodinamică a pacienţilor valoarea FMD a prezentat valori similare.

CONCLUZII

Studiul de faţă a evaluat prin ecografie vasculară disfuncţia endotelială la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică clasa II-IV NYHA. Rezultatele obţinute au demonstrat existenţa disfuncţiei endoteliale indiferent de gravitatea ICC, dar vasodilataţia mediată de flux, parametru dependent de endoteliu, nu se corelează cu parametrii hemodinamici sau morfologici. Analiza statistică a demostrat corelaţia semnificativă statistic existentă între parametrii elastici arteriali şi vasodilataţia mediată de flux, pe de o parte, şi gravitatea ICC, pe de altă parte, ceea ce certifică dependenţa acestor parametri de sinteza şi acţiunea endotelială a unor factori umorali (ICC caracterizându-se prin disfuncţie endotelială).

BIBLIOGRAFIE

1. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-265.
2. Nakamura M, Sugawara S, Arakawa N et al. Reduced vascular compliance is associated with impaired endothelium-dependent dilatation in the brachial artery of patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 2004; 10: 36-42.
3. Joannides R, Bakkali el H, Richard V, Benoist A, Moore N, Thuillez C. Evaluation of the determinants of flow-mediated radial artery vasodilatation in humans. *Clin Exp Hypertens* 1997; 19: 813-826.
4. Betik AC, Luckham VB, Hughson RL. Flow-mediated dilation in human brachial artery after different circulatory occlusion conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H442-448.
5. Lage SG, Kopel L, Monachini MC, Medeiros CJ, Pileggi F, Polak JF, et al. Carotid arterial compliance in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; 74: 691-695.
6. Ramsey MW, Goodfellow J, Jones CJ, Luddington LA, Lewis MJ, Henderson AH. Endothelial control of arterial distensibility is impaired in chronic heart failure. *Circulation* 1995; 92: 3212-3219.
7. Giannattasio C, Failla M, Stella ML et al. Alterations of radial artery compliance in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76: 381-385.
8. Kaiser DR, Mullen K, Bank AJ. Brachial artery elastic mechanics in patients with heart failure. *Hypertension* 2001; 38: 1440-1445.
9. Kubo SH, Rector TS, Bank AJ, Williams RE, Heifetz SM. Endotheliumdependent vasodilatation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation* 1991; 84: 1589-1596.
10. Drexler H, Hayoz D, Munzel T et al. Endothelial function in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1596-1601.
11. Bank AJ, Lee PC, Kubo SH. Endothelial dysfunction in patients with heart failure: relationship to disease severity. *J Card Fail* 2000; 6: 9-36.
12. Nakamura M, Ishikawa M, Funakoshi T, Hashimoto K, Chiba M, Hiramori K. Attenuated endothelium-dependent peripheral vasodilatation and clinical characteristics in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1994; 128: 1164-1169.
13. Kinlay S, Creager MA, Fukumoto M et al. Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo. *Hypertension* 2001; 38: 1049-1053.

NOUTĂŢI

UTILIZAREA OZONULUI ÎN TRATAMENTUL CARIILOR LA COPIII ANXIOŞI

Utilizarea ozonului ca tratament adjuvant în stomatologie, cunoscută de câteva decenii, a fost reconsiderată recent, iar aplicaţiile sale au fost extinse şi la tratamentul bolii carioase. O astfel de aplicaţie ar putea constitui soluţia în realizarea controlului bolii carioase la pacienţii necooperanţi şi anxioşi. Utilizarea ozonului în tratamentul leziunilor carioase cavitare determină diminuarea activităţii carioase, demonstrată prin creşterea semnificativă a durităţii ţesutului de la baza leziunii şi îmbunătăţirea valorilor obţinute prin laser-fluorescenţă. Această alternativă ar putea fi utilizată cu succes la copiii anxioşi care refuză tratamentul stomatologic convenţional, constituind o soluţie tranzitorie eficientă şi o metodă de diminuare a anxietăţii faţă de tratamentul stomatologic (Dahnhardt JE, Jaeggi T, Lussi A. Treating open carious lesions in anxious children with ozone. A prospective controlled clinical study. *Am J Dent* 2006; 19 (5): 267-270).

Gianina Iovan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE ARTICOLE ORIGINALE

APORTUL ECOGRAFIEI CONVENŢIONALE ÎN DIAGNOSTICUL LITIAZEI DE CALE BILIARĂ

Elena Gologan, Gh. Bălan, C. Stanciu
Institul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi

TRANSABDOMINAL ULTRASOUND IN BILE DUCT LITHIASIS DIAGNOSIS (Abstract): Transabdominal ultrasound (US) is one of the most useful methods in the diagnosis of biliary stones. **Aim of the study**: To appreciate the value of US in the diagnosis of bile duct stones. **Material and method**: 989 patients , explored in the Institute of Gastroenterology and Hepatology Iaşi by US compared with ERCP, MRCP, operative diagnosis and the final diagnostic. **Results**: The sensitivity of US in the detection of bile duct stones was 78.39% and specificity was 72.22% in the first group of 650 patients, and bile duct stones were identified in 139 cases of 339 of the second group where US could not identify the cause of bile duct dilatations. **Discutions**: The results were comparable with the most recent studies in the literature. **Conclusion**: US is an efficient method for the diagnosis of bile duct stones in many cases and remains the first step in the diagnosis. **Key words**: ULTRASOUND, BILE DUCT STONES, ERCP

Progresele rapide realizate în dezvoltarea tehnologiei şi tehnicii ecografice au impus în timp reevaluarea continuă a posibilităţilor metodei care şi-a dovedit de multă vreme utilitatea în diagnosticul litiazei de cale biliară. Pornind de la aceste consideraţii privite prin prisma nevoii în continuă creştere de precizare rapidă a diagnosticului etiologic al obstrucţiilor biliare de natură să limiteze utilizarea altor metode de diagnostic mult mai costisitoare şi adesea invazive sau cel puţin să faciliteze opţiunea pentru o anumită metodă dintre acestea, studiul şi-a propus, având la dispoziţie cazuistica internată în Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie (IGH) Iaşi şi explorată în laboratoarele de ecografie ale acestuia, evaluarea aportului pe care explorarea ecografică îl aduce în diagnosticul litiazei de cale biliară.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul prezent a fost efectuat retrospectiv pe un lot de 989 pacienţi examinaţi ecografic în Laboratoarele de Ecografie ale IGH Iaşi, într-o perioadă de peste 10 ani (01.01.1994-01.10.2004) cu indicaţia de explorare a căilor biliare, pacienţi internaţi unii în clinică, alţii în alte servicii medicale sau chirurgicale din Iaşi sau Moldova care au fost ulterior (sau anterior) supuşi şi cel puţin unei alte investigaţii de cale biliară recunoscută în literatura medicală ca având valoare superioară ecografiei convenţionale. Deci criteriile de includere au fost reprezentate de existenţa a cel puţin unei explorări ecografice efectuată în IGH Iaşi pe de o parte şi pe de altă parte a cel puţin uneia dintre cele trei investigaţii de referinţă dar care să fi avut obligator o concluzie diagnostică clar formulată.

Au fost efectuate în total un număr de 1725 examinări ecografice la pacienţi cu indicaţiile menţionate anterior, în general cazurile care au suscitat probleme de diagnostic fiind adesea reexaminate fie pentru a obţine o opinie suplimentară, fie pentru a urmări în dinamică modificările căilor biliare subsecvent tratamentelor endoscopic intervenţionale sau chirurgicale sau chiar evoluţiei naturale a unor afecţiuni biliopancreatice iar alteori pentru bilanţarea complicaţiilor locoregionale ale obstrucţiilor biliopancreatice.

Examinările ecografice ale pacienţilor luaţi în studiu au fost efectuate în laboratoarele de ecografie ale IGH Iaşi, laboratoare care beneficiază de o dotare standard ca aparatură şi accesorii. Datorită dotării laboratoarelor de ecografie cu diverse mijloace de stocaj de imagine aceasta s-a realizat fie pe hîrtie fotografică specială (printer), fie pe bandă video, iar în ultimii ani cu deosebire în format electronic. Sursele de date pentru studiu au fost foile de observaţie ale pacienţilor, protocoalele ecografice, de colangiografie retrogradă endoscopică (ERCP), de colangiografie prin rezonanţă magnetică (MRCP), protocoalele operatorii în unele situaţii ce au comportat intervenţii chirurgicale şi imaginile stocate. Formulările descriptive şi diagnostice ale protocoalelor de examinare ecografică au fost realizate pe baza elementelor de semiologie ecografică clasică. Pentru a aprecia valoarea diagnostică a ecografiei în litiaza de cale biliară ne-am raportat unor alte explorări cu valoare incontestabilă în această speţă diagnostică şi anume la: ERCP considerată standardul de aur atât în diagnosticul dar mai ales în soluţionarea endoscopică a unor afecţiuni biliopancreatice, MRCP care în ultima vreme s-a extins ca utilizare în detrimentul primei variante dar numai ca explorare diagnostică, laparoscopia şi laparotomia.

REZULTATE

Lotul examinat cuprinde un număr de 989 pacienţi examinaţi ecografic în IGH Iaşi la care indicaţia de examinare a fost reprezentată în marea majoritate de icterul colestatic – 771 pacienţi. Toţi pacienţii au fost supuşi ulterior (sau anterior) cel puţin uneia dintre cele trei metode de investigaţie la care ne vom raporta pentru aprecierea valorii ecografiei în aceste situaţii. Nu toţi cei 989 de pacienţi ai lotului total au prezentat în momentul examinării ecografice dilataţia căilor biliare considerată definitorie pentru calificarea cu siguranţă a unei obstrucţii biliare, fie în legătură cu obstacole incomplete, fie cu existenţa unor procedee de drenaj biliar realizate precedent explorării ecografice (ex. drenaj Kehr) şi funcţionale la acel moment. Dintre aceste situaţii s-au luat în studiu acele cazuri la care ecografia a putut preciza condiţia obstructivă biliară. Evident, pacienţii, ce-i drept reduşi numeric, care aveau un drenaj biliar extern au beneficiat anterior explorării ecografice de o colangiografie pe tub ceea ce lasă posibilitatea ca rezultatele ecografiei să poată fi contaminate de impresia colangiografică exprimată anterior.

Dintre pacienţii examinaţi ecografic 479 au fost bărbaţi (48,43%) şi 510 au fost femei (51,57%) iar vârsta medie a pacienţilor a fost de 55,25 ani, cu limită de vârstă între 18 şi 86 ani. Din numărul total de 989 de pacienţi exploraţi ecografic, luaţi în studiu, s-a formulat un diagnostic etiologic ecografic în 650 cazuri, în restul cazurilor ecografia stabilind numai diagnosticul de obstrucţie biliară prin identificarea prin relaţii indirecte a dilataţiei căilor biliare intra şi/sau extrahepatice, eventual şi a colecistului acolo unde acesta era prezent şi implicat, fără a preciza însă şi cauza obstrucţiei biliare. Evident, pentru a putea aprecia corect valoarea ecografiei în diagnosticul litiazei de cale biliară trebuie să ne raportăm la două situaţii diferite:

Sublotul 1 al pacienţilor (650) la care ecografia a precizat drept cauză a obstrucţiei biliare litiaza căilor biliare sau orice altă patologie definită, cu rezultate raportate comparativ cu alte metode de investigaţie recunoscute în literatura de specialitate ca deosebit de valoroase în aceste situaţii (ERCP, MRCP, intervenţia chirurgicală) atunci când acestea au avut rezultate concluzive clare, eventual certificate (de exemplu ERCP urmată de sfincterotomie endoscopică şi extracţia calculilor din calea biliară) lot la care se pot determina parametri statistici de sensibilitate, specificitate.

Sublotul 2 al pacienţilor (339) la care ecografia nu a putut preciza cauza obstrucţiei biliare (pe care însă a identificat-o prin consecinţele ei asupra căilor biliare în amonte de leziune), lot la care s-a putut numai stabili procentual ponderea litiazei de cale biliară. S-au exclus din studiu pacienţii examinaţi ecografic în IGH Iaşi şi diagnosticaţi cu obstrucţii biliare, chiar dacă ecografia a precizat natura obstrucţiei, care nu au fost supuşi la nici măcar una dintre cele trei metode de referinţă în succesiune imediată internării sau adresării pentru explorare. De asemenea, s-au exclus pacienţii care, la oricare dintre cele trei explorări de referinţă efectuate, au avut rezultate neconcludente, astfel încât nu am putut avea un reper diagnostic la care să raportăm rezultatele explorării ecografice precum şi acei pacienţi care au avut explorări suplimentare ecografiei altele decât cele trei amintite anterior. Considerând faptul că nici una dintre cele trei metode la care ne raportăm nu are valoare absolută diagnostică (decât în unele speţe diagnostice), în ansamblu neatingând o acurateţe diagnostică maximă de 100%, am considerat oportună şi raportarea la un *diagnostic final*, mai ales că mulţi pacienţi au fost exploraţi prin multiple metode şi nu întotdeauna a existat o corelaţie absolută între ele. Selectarea diagnosticului final s-a realizat în modul următor: pentru afecţiunile la care o metodă are valoare maximă certificată aceasta a fost luată în considerare ca diagnostic final, pentru pacienţii care au efectuat o singură investigaţie suplimentară ecografiei, aceasta a fost luată în considerare ca diagnostic final iar pentru pacienţii care au efectuat mai multe investigaţii cu rezultate discordante în speţe patologice pentru care nici una dintre ele nu are valoare absolută am considerat diagnosticul ERCP ca diagnostic final având ca justificare faptul că explorarea ERCP este recunoscută ca standardul de aur în diagnosticul imagistic al căilor biliopancreatice. Doar 771 (77,96%) dintre pacienţii luaţi în studiu au prezentat în momentul examinării la examenul clinic un sindrom icteric. Deşi aparent mare, numărul pacienţilor anicterici include numeroase circumstanţe clinice dintre care marea majoritate au avut un sindrom biochimic de colestază sau un drenaj biliar extern eficient, dar au existat şi situaţii de icter obstructiv cu caracter tranzitor şi care la momentul adresării nu mai prezentau icterul datorită unei prea îndelungate temporizări.

Din numărul total de 650 bolnavi care au fost examinaţi ecografic cu concluzie diagnostică etiologică, 542 pacienţi au efectuat ERCP. Din totalul de 542 pacienţi cu o concluzie diagnostică ecografică s-au confirmat prin ERCP un număr de 388 de cazuri, rezultând o rată de confirmare globală de 71,59%. Dacă ne referim la *litiaza de cale biliară* ecografia a stabilit diagnosticul în 314 cazuri dintre care s-au confirmat prin ERCP 284 cazuri (90,45%), cu o specificitate a metodei de 82,66%, o sensibilitate de 76,96% ce rezultă din analiza statistică a cazurilor.

În 267 cazuri (94,01%) litiaza de cale biliară a fost localizată în hepatocoledoc, în 6 cazuri (2,11%) a avut localizare în căile biliare intrahepatice iar în celelalte cazuri a avut ambele localizări.

În 238 cazuri (83,8%) explorarea ERCP a fost continuată de practicarea unei sfincterotomii endoscopice iar în 201 cazuri (84,45%) s-a reuşit şi extracţia calculilor din calea biliară, confirmând cu maximă certitudine diagnosticul. În 75 cazuri (26,41%) litiaza căilor biliare a asociat şi litiază biliară veziculară iar un număr de 180 cazuri (63,38%) au fost pacienţi colecistectomizaţi dintre care recent, sub doi ani, 129 pacienţi (71,67%).

Au fost exploraţi prin MRCP şi au avut un rezultat cu o concluzie diagnostică un număr de 35 bolnavi din lotul celor investigaţi anterior ecografic şi care au avut un diagnostic etiologic ecografic. Dintre cei 35 de pacienţi cu un diagnostic ecografic formulat şi care au efectuat MRCP la 25 s-a confirmat diagnosticul ecografic (71,43%).

Dintre 20 de pacienţi diagnosticaţi ecografic cu litiază de căi biliare au fost confirmaţi prin MRCP 13 (65%) pacienţi cu o sensibilitate a metodei de 65,00%, o specificitate de 53,33%. Menţionăm că MRCP a fost efectuat la pacienţii care au fost diagnosticaţi ecografic cu litiază de cale biliară după eşecul canulării papilei prin ERCP care a determinat imposibilitatea obţinerii unei colangiografii.

Din lotul total de pacienţi care au fost examinaţi ecografic şi au avut un protocol diagnostic etiologic un număr de 187 pacienţi au fost operaţi dintre care au fost confirmaţi în urma intervenţiei chirurgicale un număr de 111 pacienţi (59,35%). Pentru cei 76 de pacienţi diagnosticaţi ecografic cu litiază de cale biliară, din acest lot al celor operaţi, s-a confirmat intraoperator diagnosticul în 49 cazuri (64,48%) cu o sensibilitate a metodei de 84,48% şi o specificitate de 79,07%. Un număr de 31 pacienţi au prezentat intraoperator şi un aspect de colangită cronică fără valoare obstructivă biliară. La 25 pacienţi (51,02%) s-a constatat şi litiază biliară veziculară asociată celei coledociene. La 9 pacienţi (18,37%) s-au constatat în plus şi modificări de pancreatită asociată.

Indiferent de metodele de examinare complementară la care s-a raportat explorarea ecografică, toate cazurile lotului cu diagnostic ecografic etiologic formulat au fost raportate şi unui diagnostic final redactat după cum am arătat anterior. Dintre cei 650 de pacienţi ai sublotului 1 care au avut un diagnostic etiologic ecografic la 475; acesta s-a confirmat în final (73,08%). Din 382 cazuri care au avut diagnosticul ecografic de litiază de cale biliară s-au confirmat în final un număr de 312 cazuri reprezentând 81,67%. În această situaţie sensibilitatea metodei a fost de 78,39%, specificitatea de 72,22%.

Din lotul acestor pacienţi la care protocolul de examinare ecografică a arătat numai dilataţia căilor biliare (339) fără a putea preciza şi natura obstrucţiei 139 de cazuri au fost confirmate cu litiază de cale biliară.

DISCUŢII

Lotul luat în studiul retrospectiv de analiză statistică, deşi heterogen, este semnificativ statistic şi ca varietate patologică. Puţine studii din literatură au abordat loturi importante numeric în evaluarea metodelor de investigaţie imagistică în icterele obstructive, unul dintre cele mai reprezentative fiind cel al lui Sharma din 1999 care a întrunit un lot de 429 de cazuri (1). Studiul a vizat numai ecografia în varianta ei convenţională, opţiunea fiind motivată de larga utilizare a acestei metode, a cărei posibilităţi necesită încă o evaluare cât mai realistă în primul rând pentru a nu o descalifica în caz de eşec diagnostic. Subdivizarea lotului total a fost impusă de stabilirea corelaţiilor între concluziile diagnostice ale ecografiei cu cele ale celorlalte investigaţii. Sublotul 2 (pacienţi la care explorarea ecografică nu a putut preciza nici o cauză a obstrucţiei biliare dar a precizat existenţa ei) nu a permis decât efectuarea unei analize descriptive numeric şi procentual a repartiţiei cazurilor raportate diagnosticului final prin lipsa termenului de referinţă. Acest sublot este semnificativ numeric şi reflectă limitele ecografiei în încadrarea etiologică a icterelor obstructive. Studiul detaliat priveşte sublotul 1 la care explorarea ecografică a putut preciza o cauză a obstrucţiei biliare. În cadrul acestuia s-au putut preciza corelaţiile diagnostice cu semnificaţia lor. În plus s-a considerat raportarea la un diagnostic final ţinând cont că nici una dintre explorările de referinţă nu are valoare absolută diagnostică decât în anumite entităţi diagnostice (de exemplu ERCP dacă este urmată de sfincterotomie endoscopică şi extracţie de calculi) diagnostic care a fost stabilit pe baza criteriilor menţionate în capitolul precedent. Studiul lui Pasanen din 1993 (2), unul dintre cele mai ample studii comparative efectuat pe 220 de cazuri a avut şi o raportare la un diagnostic final. Un alt studiu al lui Partanen (1992)-(3) evaluează sensibilitatea şi specificitatea ecografiei în diagnosticul litiazei de cale biliară la pacienţi icterici comparativ cu cei anicterici la valori deprimante de 22,5 şi respectiv 20%. Dacă ne referim la rezultatele explorării ecografice comparativ cu rezultatele ERCP în litiaza de cale biliară definite de specificitate de 82,66% şi sensibilitate de 76,96% acestea sunt comparabile cu datele din literatură. Astfel, Pickuth (4) într-un studiu pe 82 de cazuri constată o sensibilitate de 86% şi o specificitate de 98%, Varghese (5) pe 191 de cazuri constată o sensibilitate de 38% şi o specificitate de 100%, Sugiyama (6) constată o sensibilitate de 63% şi o specificitate de 95%. Cel mai pesimist studiu rămine cel al lui Pasanen (care concluzionează pentru o rată de detecţie de 22% care, evident nu are acelaşi criterii ca în studiile amintite anterior. Aceste valori ale parametrilor descriptivi pentru posibilităţile metodei din studiul prezent trebuie priviţi ţinând cont de faptul că un număr destul de mare de pacienţi din sublotul 2 au fost la rândul lor diagnosticaţi cu litiază de cale biliară ceea ce face ca rata de detecţie a litiazei prin examen ecografic să fie în realitate mai mică, respectiv de 312 cazuri din 989 ceea ce reprezintă 48%. Deasemenea în studiul lui Ferrari din 1995 efectuat pe un lot de 131 de pacienţi s-au obţinut valori comparabile ale specificităţii de 95,83% şi sensibilităţii de 71,08%(7). Dealtfel în studiile recente sensibilitatea şi specificitatea explorării ecografice este mare, în general peste 80% chiar dacă la începutul evaluărilor de acest gen a fost cuprinsă într-un interval mult mai larg de la 20 la 80% posibil aceasta având ca explicaţie evoluţia aparaturii de tehnică ecografică care a contribuit alături de experienţa acumulată prin larga utilizare a ecografiei la o mai bună identificare a litiazei de cale biliară. Lotul de 35 de pacienţi exploraţi suplimentar prin MRCP este un lot restrâns, selecţia fiind impusă de necesitatea unei concluzii diagnostice ferme a explorării MRCP. În studiul lui Varghese (5) ecografia a avut o sensibilitate de 38% şi o specificitate de 100% în diagnosticul de litiază de cale biliară, iar în studiul Zhong (8) ecografia a identificat litiaza de cale biliară în 57,3% din cazuri prin raportare la MRCP.

În raport cu intervenţia chirurgicală pentru diagnosticul de litiază de cale biliară confirmarea s-a realizat la numai 49 de cazuri din 76. Specificitatea de 79,07% a fost inferioară celei din studiul lui Sharma (1) care indică o valoare de 96% dar este superioară concluziilor lui Trondsen (9) în studiul căruia doar aproximativ o treime din cazurile suspectate au fost confirmate intraoperator. Numărul de confirmări diagnostice finale totale s-a realizat în 73,08% dintre cazurile sublotului 1. Numai studiul lui Hoffmann (10) arată o depistare corectă a afecţiunilor obstructive biliare în proporţie mult mai mare, respectiv de 97,8%, aceasta datorându-se probabil faptului că în lotul acestui autor au predominat cazurile cu litiază veziculară care asociau obstrucţia biliară situaţie în care premiza de calculi coledocieni este cea mai suspectată. În raport cu diagnosticul final confirmarea diagnosticului de litiază de cale biliară s-a realizat în 81,67% din cazuri cu o sensibilitate de 78,39% şi o specificitate de 72,22%, valori asemănătoare cu cele din studiul lui Sugyiama (6) care pentru ecografia convenţională arată o sensibilitate de 63% şi o specificitate de 95%.

CONCLUZII

Examinând rezultatele ecografiei raportată diagnosticului final pentru litiaza de cale biliară s-a constatat o rată de confirmare la cazurile suspectate de 81,67%, comparabilă cu majoritatea studiilor recente din literatură, rezultatele acestor studii având o distribuţie pe o paletă largă de-a lungul timpului. Oricum ecografia rămâne investigaţia imagistică primară în explorarea oricărui icter obstructiv.

BIBLIOGRAFIE

1. Sharma MP, Ahuja V. Aetiological spectrum of obstructive jaundice and diagnostic ability of ultrasonography : a clinician's perspective. *Trop Gastroenterol* 1999 ; 20 (4) : 167-169.
2. Pasanen PA, Partanen KP, Pikkarainen PH et al. A comparison of ultrasound, computed tomography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the differential diagnosis of benign and malignant jaundice and cholestasis. *Eur J Surg* 1993 ; 159 : 23.
3. Pasanen P, Partanen K, Alhava E, Pirinen A, Janatuinen E. Ultrasonography, CT and ERCP in the diagnostic of choledochal stones. *Acta Radiol* 1992 ; 33 (1) : 53-56.
4. Pickuth D, Spielmann RP. Detection of choledocolithiasis : comparison of unenhanced spiral CT, US and ERCP. *Hepatogastroenterol* 2000 ; 47 (36) : 1514-1521.
5. Varghese JC, Liddell RP, Farrell MA, Murray FE, Osborne H, Lee MJ. The diagnostic accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography and ultrasound compared with direct cholangiography in the detection of choledocolithiasis. *Clin Radiol* 2000 ; 55 (7) : 579.
6. Sugiyama M, Atomi Y. Endoscopic ultrasonography for the diagnosis of choledocolithiasis : a prospective comparative study with ultrasonography and computed tomography. *Gastrointest Endosc* 1997 ; 45 (2) : 143-146.
7. Ferrari FS, Fantozzi F, Tasciotti L, Vigni F, Scotto F, Frasci P. US, MRCP, CCT and ERCP : A comparative study in 131 patients with suspected biliary obstruction. *Med Sci Monit* 2005 ; 11 (3) : MT 8-18.
8. Zhong L, Yao QY, Li L, Xu JR. Imaging diagnosis of pancreato-biliary diseases : a control study. *World J Gastroenterol* 2003 ; 9 (12) : 2824-2827.
9. Trondsen E, Edwin B, Reiertsen O, Faerden AE, Fagertun H, Rosseland A. Prediction of common bile duct stones prior to cholecistectomy. *Arch Surg* 1998 ; 133 (2) : .
10. Hoffmann C, Trebing G, Meyer L, Scheele J. Value and sensitivity of abdominal ultrasound in preoperative histologic diagnosis before laparoscopic cholecistectomy. *Zentralbl Chir* 1998 ; 123 Suppl 2 : 89-91.

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

ALLERGIC REACTIONS TO ANTITHYROID DRUGS ARE ASSOCIATED WITH AUTOIMMUNITY A RETROSPECTIVE CASE-CONTROL STUDY

R.D. Chivu[1], Laura Ioana Chivu[1], Daniela Adriana Ion[1], Carmen Barbu[2], Simona Fica[2]
"C. Davila" University of Medicine and Pharmacy Bucharest
School of Medicine
1 Department of Pathophysiology II
2 Department of Endocrinology – "Elias" Hospital Bucharest

ALLERGIC REACTIONS TO ANTITHYROID DRUGS ARE ASSOCIATED WITH AUTOIMMUNITY. A RETROSPECTIVE CASE-CONTROL STUDY (Abstract): Thiamazole is the most used antithyroid drug for thyrotoxicosis in Basedow-Graves' (BG) (autoimmune) disease and in toxic multinodular goitre (TMG) (non-autoimmune). This study aims to find whether allergic reactions to thiamazole occur more frequently during the treatment of BG than of TMG. **Method**: Retrospective study, of 128 patients newly diagnosed and treated for thyrotoxicosis in the first 6 months of 2006, in the Endocrinology Department of "Elias" Hospital, Bucharest. Cases were all patients treated with thiamazole who developed allergic reactions. Controls were all patients treated with thiamazole without allergic reactions. Risk factor was considered to be the presence of BG. **Results**: Cases group consisted of 6 patients. All 6 started treatment with thiamazole for BG, and developed allergic reactions after 2-4 weeks of treatment. When thiamazole was withdrawn, allergic symptoms ceased under antihistamines and steroids. In order to control the thyrotoxicosis, antihistamines and oral steroids was administered, together with thiamazole in slow increasing doses. After about 4 weeks under this combination, a tolerance to thiamazole seems to appear. Control group consisted of 122 patients who started thiamazole: 66 for BG and 56 for TMG (without allergic reactions). **Conclusion**: Allergy to thiamazole was significantly associated with the autoimmune BG, and not with TMG (p=0.03, OR=11.04). None of the patients with TMG developed allergic reactions to the drug. Tolerance to this drug can install. **Key words**: ALLERGY, THIAMAZOLE, THYROTOXICOSIS, GRAVES' DISEASE

The most common causes of thyroid hormone excess (thyrotoxicosis) are Basedow-Graves' disease and toxic multinodular goitre (1,2). Basedow-Graves' disease is accepted as a syndrome induced by autoimmunity to the thyroid. The syndrome typically includes two major categories of phenomena. Those specific to Basedow-Graves' disease caused by the autoimmunity include the exophthalmia, thyroid enlargement, thyroid stimulation, dermal changes (pretibial myxedema) and those caused by excess thyroid hormone (2).

Basedow-Graves' disease is an example of an organ specific autoimmune disease. The antibodies of central importance in Basedow-Graves' disease are those directed against the TSH (thyroid-stimulating hormone) receptor on the thyroid cell membrane.

Up to 90% patients with Basedow-Graves' disease have Anti-Thyroid Peroxidase antibodies (ATPO) (3).

Multinodular goitre is a non-autoimmune lifelong condition that has its inception in adolescence. The normal thyroid gland is a fairly homogenous structure. There may be several etiologic factors in nodular goitre, and some of these factors may act synergistically. Suboptimal iodine intake, physiologic stresses such as pregnancy which may increase the need for iodine, impairment of iodine metabolism by the thyroid gland, inborn errors of thyroid hormone synthesis may be several important mechanisms leading to increases in TSH secretion (4). As a consequence of the resulting TSH stimulation, the thyroid goes hyperplasia. The end result is a collection of heterogeneously functioning thyroid follicles, some of which may be autonomous and produce sufficient amounts of thyroid hormone to cause hyperthyroidism. A significant proportion of patients with nodular thyroid glands develop thyrotoxicosis, and this is directly related to the duration the goitre has been present (5).

Thiamazole is the most used antithyroid drug worldwide, and the only one available in Romania. Thiamazole inhibits dose-dependently the incorporation of iodine into thyrosine and thereby the neosynthesis of thyroid hormones. This property permits symptomatic therapy of hyperthyroidism regardless of its cause. Thiamazole accumulates in the thyroid where it is metabolized only slowly. This results in a duration of action of nearly 24 hours for a single dose. The kinetics of thiamazole is independent of thyroid function. Thiamazole undergoes renal and biliary elimination. The kidneys excrete 70% of the substance within 24 hours (6).

Allergic skin reactions of varying degrees to thiamazole occur frequently. They mostly take a mild course and frequently recede during continued therapy. Withdrawal of the drug leads to thyrotoxicosis' rebound.

OBJECTIVE

We have observed that allergic reactions to thiamazole are common during the treatment of Basedow-Graves' disease, but not during the treatment of toxic multinodular goitre.

This study aims to find whether allergic reactions to thiamazole occur more frequently during the treatment of Basedow-Graves' (autoimmune) disease than of the non-autoimmune toxic multinodular goitre.

MATERIAL AND METHOD

We have performed a retrospective case-control study, on the 128 patients newly diagnosed with thyrotoxicosis and treated with thiamazole within the first 6 months of 2006, in the Endocrinology Department of the "Elias" Hospital in Bucharest. We have defined as "cases" all the patients who started a treatment with thiamazole and then developed allergic reactions. We have defined as "controls" all the patients treated with thiamazole, but who did not develop allergic reactions. The risk factor ("exposure") was considered to be the presence of Basedow-Graves' disease (diagnosed as thyrotoxicosis associated with high-level of serum autoimmunity markers -ATPO- and suggestive pattern on ultrasonography). For data analysis, we used Fisher's Exact Test.

RESULTS

The "cases" group consisted of 6 patients. All of these 6 patients started the treatment with thiamazole for Basedow-Graves' disease and developed allergic reactions (6 patients - urticaria, 2 - palpebral oedema, 1 - laryngeal oedema) after 2-4 weeks of treatment with thiamazole.

None of these patients was known before to be allergic to any drug or to have any allergic condition in general.

When thiamazole was withdrawn, allergic symptoms ceased rapidly under anti-

TABLE I
Summary of data

	Nr. of patients	
Thyrotoxicosis treated with thiamazole	**Drug reaction - "cases" -**	**No reaction - "controls" -**
Basedow-Graves' disease	6	66
Toxic multinodular goitre	0	56
	p=0.03; OR=11.04	

histamines and low doses of systemic steroids. Since withdrawal of the thiamazole leaded to thyrotoxicosis' rebound, in order to control the thyrotoxicosis the available solution was to administer antihistamines and oral steroids, together with thiamazole in slow increasing doses – until the initial dose (necessary to control the disease) was reached.

After approximately 4 weeks under this combination, a tolerance to thiamazole seems to appear and it was possible to renounce to the use of steroids.

The "control" group consisted of 122 patients who started the treatment with thiamazole: 66 patients for Basedow-Graves' disease and 56 patients for toxic multinodular goitre; they did not develop any allergic reaction (table I).

DISCUSSIONS AND CONCLUSIONS

Allergic reactions to thiamazole were significantly associated (p=0.03, OR=11.04 -Fisher's Exact Test) with the autoimmune Basedow-Graves' disease, and not with the non-autoimmune toxic multinodular goitre. In our study, none of the patients with toxic multinodular goitre developed allergic reaction to this drug!

The most vulnerable period for developing allergic reactions to thiamazole seems to be 2-4 weeks after the beginning of treatment.

Especially patients with Basedow-Graves' disease who start treatment with thiamazole should be informed and periodically examined for the risk of allergic reactions.

As shown above, tolerance to the drug is possible to install.

General practitioners, allergists and dermatologists should be aware of the fact that withdrawal of the thiamazole for a long period of time is not indicated; although allergic reactions will disappear promptly, the patient will have to face a dangerous rebound of thyrotoxicosis!

REFERENCES

1. U.K. Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests. The British Thyroid Association (BTA) and the British Thyroid Foundation (BTF), July 2006. (Accessed November 10, 2006, at *http://www.british-thyroid-association.org/TFT_guideline_final_version_July_2006.pdf*)
2. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003, 374-380.
3. Chiovato L, Barbesino G, Pinchera A. Graves' disease. In: DeGroot LJ, Jameson JL editors. *Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001, 1422-1449.
4. Dumont JE, Ermans AM, Maenhaut C, Coppee F, Stanbury JB. Large goitre as a maladaptation to iodine deficiency. *Clin Endocrinol* 1995; 43 (1): 1-10.
5. Davies TF, Larsen PR. Thyrotoxicosis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003, 403-405.
6. *** Thyrozol® - active ingredient: thiamazole. Summary of Product Characteristics. Merck KGaA, Darmstadt, Germany, September 2004. (Accessed November 10, 2006, at *http://www.merck.de/servlet/PB/menu/1352620/index.html*)

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2006 – vol. 110, nr. 4

OSTEOPOROZA DE POSTMENOPAUZĂ. RADIOGRAMMETRIA Rx DIGITALĂ (DXR) ÎN DIAGNOSTICUL ŞI URMĂRIREA TRATAMENTULUI CU ALFACALCIDOL

Corina Găleşanu[1], C. Ciubotariu[1], G. Melnic[2], M.R. Găleşanu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica Endocrinologică
Centrul de Diagnostic Radiologic şi Imagistic Iaşi
2 Laboratorul de Osteodensitometrie

POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS. DIGITAL Rx RADIOGRAMMETRY IN DIAGNOSIS AND FOLLOW UP OF TREATMENT WITH ALFACALCIDOL (Abstract): Postmenopausal osteoporosis is characterised by an increased resorption of trabecular bone, a consequence of estrogen deficit. Changes in vitamin D metabolism are also an important contributors to the development of osteoporosis in postmenopausal women. Vitamin D and its active metabolites (Alfacalcidol, Calcitriol) perform important functions in regulation of the calcium balance and the bone metabolism. Aim of our study was to determine the efficacy of Alfacalcidol (Alpha D_3) in reducing the loss of bone mass. 391 postmenopausal women with osteopenia and 165 postmenopausal women with osteoporosis were treated 24 months with Alfacalcidol. The bone mineral density (BMD) was measured by Digital Rx Radiogrammetry (DXR). In osteopenic women treated with 0.5 mg Alfacalcidol, bone mineral density incresed after 12 and 24 months with 3.4% and 2.3%. In osteoporotic women the increase of BMD was 1.8% and 2.4% after 12 and respectively 24 months. On the control group BMD decreased with 3.4% after 24 months. In our study Alphacalcidol confirmed the abolishment of the loss of bone mass. **Key words**: OSTEOPOROSIS, DIGITAL Rx RADIOGRAMMETRY, ALFACALCIDOL

Osteoporoza de postmenopauză este rezultatul unui *peak* scăzut al masei osoase sau/şi al creşterii în peri- şi postmenopauză a pierderii de masă osoasă.

În final, principala cauză a osteroporozei o constituie deficitul estrogenic iar scăderea masei osoase, eventual legată de deteriorarea microarhitecturii ţesutului osos, duce la reducerea calităţii osoase.

Între mecanismele patogenice ale osteoporozei de postmenopauză se înscrie şi reducerea hormonului D (1-25 $(OH)_2D_3$). Fenomenul se datorează scăderii sintezei renale de 1α hidroxilază, această enzimă participând ca un co-factor patogenic în osteoporoza de postmenopauză. Creşterea resorbţiei calciului din os şi supresia concomitentă a parathormonului (PTH) este răspunsul primar în acest caz (1). În adiţie, estrogenii sunt un important co-factor în activarea 1α hidroxilazei (2). Doi factori importanţi în activarea vitaminei D la nivel renal, PTH şi estrogenii, se reduc după menopauză şi aceasta explică în parte malabsorbţia calciului şi supresia altor efecte ale hormonului D (1). Un deficit de receptori de vitamina D (VDRs) în intestin şi os este evident; acest deficit ce priveşte numărul şi activitatea receptorilor este dependent de deficitul estrogenic (3). În acest caz tot

deficitul de estrogeni este considerat a fi principala cauză a nivelului scăzut sau a reducerii activităţii hormonului D. Diminuarea controlului estrogenic al citokinelor realizează efectul acestora pe hormonul D (4).

Rezumând, mecanismele patogenice implicate în osteoporoza de postmenopauză sunt :

- scăderea absorbţiei calciului (50%) datorată deficitului de receptori ai vitaminei D (VDR$_s$), deficitului de hormon D (malabsorbţia calciului prin mecanisme necunoscute) ;
- apoptoza osteoclastelor scăzută (TGFβ↓) ;
- moartea osteobastelor crescută ;
- citokinele crescute (IL-1 ; IL-6 ; TNFα).

În consecinţă apare :

- deteriorarea mineralizării osoase ;
- decuplarea remodelării osoase ;
- perforarea platourilor osoase spongioase ;
- discontinuitatea trabeculară care conduce la deteriorarea calităţii osului (fragilitate osoasă), cu creşterea fracturilor vertebrale la început iar, în timp, şi a fracturilor cu alte localizări.

Implicarea hormonului D în patogenia osteoporozei de postmenopauză justifică utilizarea metaboliţilor săi activi - Alfacalcidol - în terapie.

Analogii de vitamină D s-au dezvoltat pentru prevenţia şi tratamentul bolilor osoase, în special a osteoporozei (5). În anii 1980 s-a propus 1,25(OH)$_2$D$_3$ în tratamentul osteoporozei de postmenopauză.

În anii 1990 s-a demonstrat o corelaţie negativă între nivelul plasmatic al 25OHD şi PTH ceea ce a dus la concluzia că deficitul de vitamină D ar fi una din cauzele osteoporozei şi osteomalaciei. Aceste date au dus la apariţia a numeroase studii în diferite centre ale lumii care au urmărit efectul analogilor hormonului D în osteoporoza de postmenopauză. În acest context general se înscrie şi studiul nostru privind tratamentul cu Alfacalcidol al femeilor în postmenopauză cu osteoporoză sau osteopenie.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am luat în studiu 2475 femei ce s-au adresat Laboratorului de osteodensitometrie din Centrul de Diagnostic Radiologic şi Imagistic Iaşi în perioada 2000-2004. Pentru fiecare din paciente medicul curant a completat un chestionar simplu privind vârsta, data instalării menopauzei (fiziologică sau chirurgicală), înălţime, greutate, antecedente patologice heredocolaterale şi personale. Pe baza acestui chestionar, la prelucrarea datelor am constatat că 1741 dintre ele erau în postmenopauză.

Toate pacientele au efectuat determinarea densităţii minerale osoase prin Digital X-ray Radiogrammetry (BMD-DXR) - Pronosco X - posure System® - versiunea 2. Aşa cum atestă datele din literatură, sistemul BMD-DXR are o bună corelaţie (>0,90) cu DXA (6) şi o bună reproductibilitate *in vivo* (0,65%) (7). Sistemul folosit în aprecierea densitometriei are avantajul că estimează şi porozitatea corticalei, ca şi nivelul striaţiilor pe suprafaţa endosteală.

Din cele 1741 de femei aflate la menopauză, folosind criteriile de diagnostic ale osteoporozei stabilite de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (1994) (8), 687 de femei erau în osteopenie. Acestea prezentau un T-scor între -1 şi -2,5.

Alte 303 femei prezentau osteoporoză cu un T-scor de -2,5 şi mai puţin. Celelalte femei - 751 - au prezentat valori BMD- DXR normale (fig. 1).

Din grupul pacientelor cu osteopenie (687 paciente), 391 au primit tratament cu Alfacalcidol (Alpha D$_3$®) 0,5 mcg/zi.

Din grupul pacientelor cu osteoporoză (303 paciente) 165 au efectuat tratament cu 1 mcg Alfacalcidol/zi (fig. 2).

Tratamentul a durat 24 luni. Pacientele care aveau BMD-DXR în limite normale (751) au fost folosite ca grup martor.

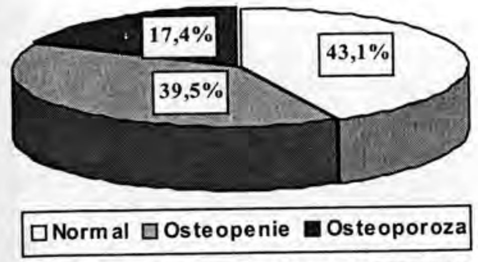


Fig. 1. Distribuţia pacientelor în menopauză (1741) după T-scor : normal, osteopenie, osteoporoză

Toate pacientele au efectuat BMD-DXR de control la 12 şi respectiv 24 luni.

Au ieşit din studiu 10 cazuri cu osteopenie (2,5%), 7 cazuri cu osteoporoză (4,2%) şi 9 cazuri din grupul martor (12,7%). Renunţarea la tratament şi/sau neprezentarea la controlul BMD-DXR nu s-a datorat efectelor secundare/adverse ale terapiei, ci opţiunii pacientelor (confirmare obţinută telefonic).

Scopul studiului a fost de a se urmări modificarea BMD-DXR după tratamentul cu Alfacalcidol atât la femeile în postmenopauză cu osteoporoză, cât şi la cele cu osteopenie.

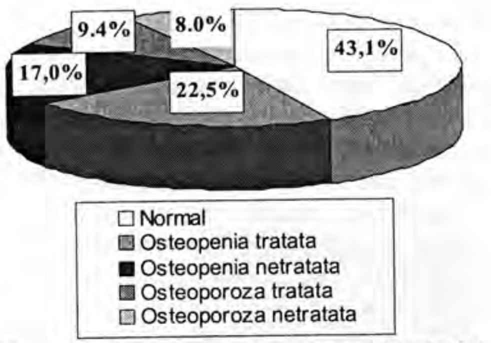


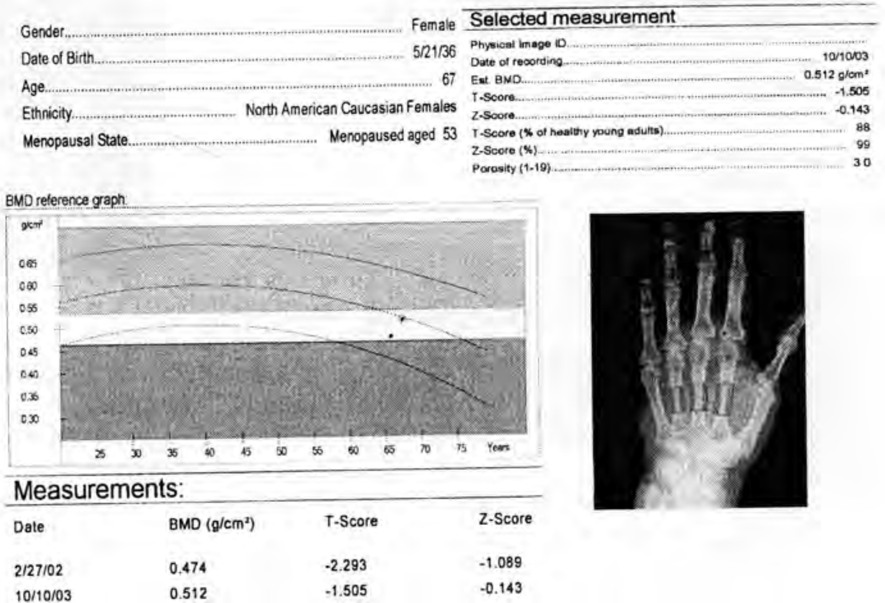
Fig. 2. Procentul femeilor tratate cu Alfacalcidol din totalul celor diagnosticate cu osteopenie şi osteoporoză

REZULTATE

Pentru prelucrarea statistică a datelor obţinute am folosit testul „t" (Student Fischer) ; datele sunt prezentate în tabelul I.

Modificările BMD la pacientele cu osteopenie au fost de +3,4% după 12 luni şi +2,3% după 24 luni de tratament preventiv cu Alfacalcidol 0,5 mcg/zi (exemplificare fig. 3).

Modificările BMD la pacientele cu osteoporoză au fost de +1,8% la 12 luni şi +2,4%



Gender................ Female
Date of Birth................ 5/21/36
Age................ 67
Ethnicity................ North American Caucasian Females
Menopausal State................ Menopaused aged 53

Selected measurement

Physical Image ID................
Date of recording................ 10/10/03
Est. BMD................ 0.512 g/cm²
T-Score................ -1.505
Z-Score................ -0.143
T-Score (% of healthy young adults)................ 88
Z-Score (%)................ 99
Porosity (1-19)................ 3 0

BMD reference graph:

Measurements:

Date	BMD (g/cm²)	T-Score	Z-Score
2/27/02	0.474	-2.293	-1.089
10/10/03	0.512	-1.505	-0.143

Fig. 3. Osteopenie – tratament cu 0,5 mcg Alfacalcidol/zi

la 24 luni de tratament curativ cu 1 mcg/zi Alfacalcidol (exemplificare fig. 4).

În grupul martor am constatat o scădere BMD cu 1,86% după 1 an şi 3,4% după 2 ani (exemplificare fig. 5); unele paciente au necesitat trecerea pe tratament cu Alfacalcidol sau alt tratament antiosteoporotic.

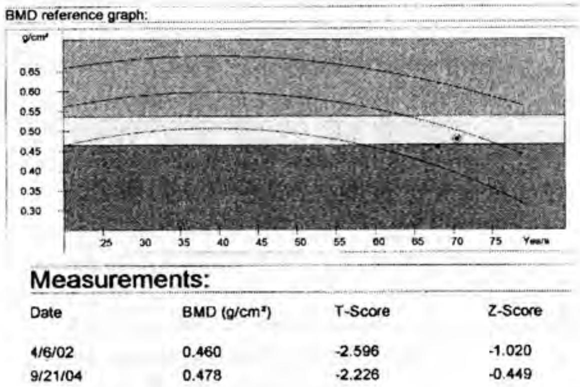
Rezultatele obţinute de noi pe o perioadă de doi ani de terapie confirmă oprirea pierderii de masă osoasă atât la pacientele cu osteopenie cât şi la cele cu osteoporoză. Mai mult, comparând cu grupul martor unde se constată o pierdere „fiziologică" de masă osoasă, putem afirma chiar o creştere a BMD aşa cum o evidenţiază şi figurile 3, 4. Noi am observat o bună eficienţă a terapiei pe toate tipurile de fractură în perioada terapiei; nici o pacientă nu a prezentat fractură de-a lungul acestei perioade.

TABELUL I

Rezultatele variaţiei BMD-DXR în urma terapiei cu Alfacalcidol la pacientele în postmenopauză vs grupul martor

Grupul	Modificările BMD%	
	la 12 luni	**la 24 luni**
OSTEOPENIE	+3,40	+2,30
OSTEOPOROZĂ	+1,80	+2,40
MARTOR	+1,86	-3,4

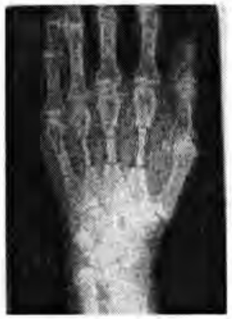
Trebuie să menţionăm că majoritatea pacientelor îşi continuă tratamentul cu Alfacalcidol. Unele din paciente, la care stoparea pierderii de masă osoasă iniţială a fost urmată de o tendinţă la scădere a acesteia la explorările ulterioare, au primit şi un tratament antiresorbtiv mai eficient tip bisfosfonat, continuând şi tratamentul cu Alfacalcidol.

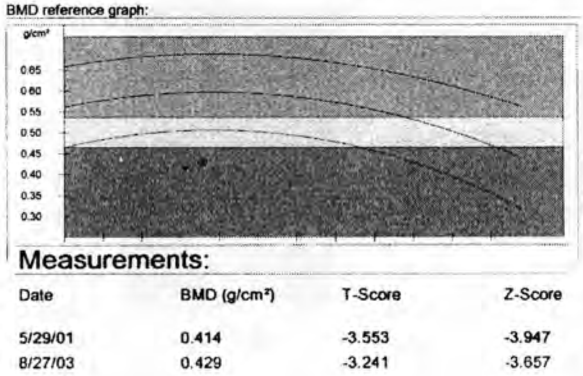


Measurements:

Date	BMD (g/cm²)	T-Score	Z-Score
4/6/02	0.460	-2.596	-1.020
9/21/04	0.478	-2.226	-0.449

CAZUL 1



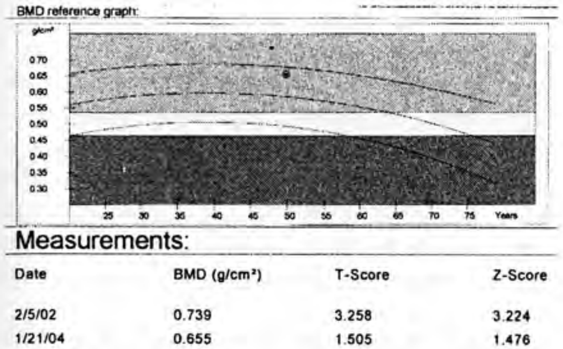


Measurements:

Date	BMD (g/cm²)	T-Score	Z-Score
5/29/01	0.414	-3.553	-3.947
8/27/03	0.429	-3.241	-3.657

CAZUL 2

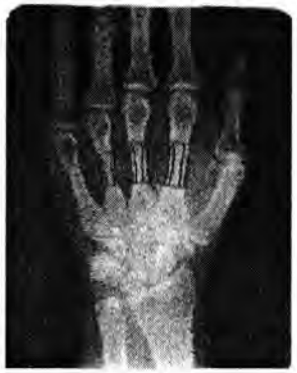
Fig. 4. Osteoporoză – tratament cu 1 mcg Alfacalcidol/zi

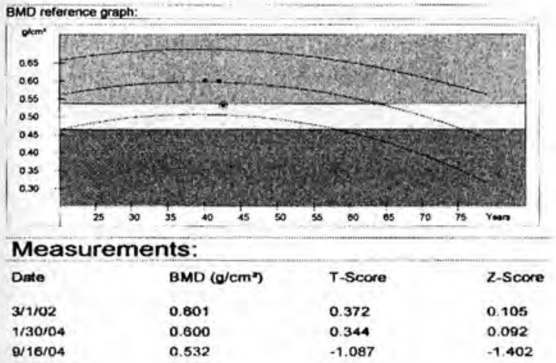


Measurements:

Date	BMD (g/cm²)	T-Score	Z-Score
2/5/02	0.739	3.258	3.224
1/21/04	0.655	1.505	1.476

CAZUL 1





Measurements:

Date	BMD (g/cm²)	T-Score	Z-Score
3/1/02	0.601	0.372	0.105
1/30/04	0.600	0.344	0.092
9/16/04	0.532	-1.087	-1.402

CAZUL 2

Fig. 5. Femei în postmenopauză fără tratament

DISCUŢII

Alfacalcidol a fost investigat în trialuri controlate, randomizate, de înaltă calitate. Toate aceste trialuri concluzionează că Alfacalcidol induce un efect substanţial în reducerea pierderii de masă osoasă şi ratei fracturilor în osteoporoză şi este benefic în prevenţia osteoporozei (9). Analogii hormonului D au demonstrat o semnificativă reducere a ratei fracturilor, acest efect fiind predominant pe fracturile vertebrale din osteoporoza primară de postmenopauză.

Comparând efectele vitaminei D native cu cele ale hormonului D, apare un efect pozitiv mult mai mare pe pierderea de masă osoasă şi rata fracturilor la pacientele cu osteoporoză din postmenopauză în favoarea hormonului D.

Studiile clinice privind tratamentul cu Alfacalcidol în osteoporoza de postmenopauză au urmărit într-o primă fază efectul analogului hormonului D pe creşterea densităţii minerale osoase la nivel vertebral şi/sau la nivelul şoldului pe perioade de timp variabile 12-36 luni, pe populaţie instituţionalizată sau nu şi apoi rata fracturilor sub tratament faţă de un grup martor.

Astfel de studii s-au desfăşurat în Franţa (10), Grecia (11), Elveţia (12,13), Israel (14), Japonia (15,16,17,18), România (19), Germania (20) etc.

Alfacalcidol acţionează asupra osului pe procesul de mineralizare, pe osteoblast dar şi pe diminuarea resorbţiei. Studii recente au demonstrat efectul antiresorbtiv al Alfacalcidol prin urmărirea markerilor osoşi (21,22). S-a demonstrat că 1 mcg/zi de Alfacalcidol, administrat la pacientele cu BMD scăzut şi turnover osos crescut, menţine BMD şi supresia remodelării osoase.

Creşterea BMD la nivel vertebral şi col femural după administrarea de Alfacalcidol are drept urmare scăderea ratei fracturilor la aceste nivele. Studiile menţionate anterior dovedesc acest efect mai ales asupra fracturilor vertebrale. Scăderea ratei fracturilor de şold a fost dovedită şi ea de studii epidemiologice prospective efectuate în Japonia (17,23). Cel mai mare studiu a fost cel efectuat în insula Sado (17) pe 11.367 femei locuitoare ale acestei insule. 765 de femei (6,7%) au fost tratate cu Alfacalcidol. Incidenţa fracturilor de şold la populaţia tratată a fost semnificativ statistic mai mică faţă de populaţia netratată (anii 90-92). Scăderea ratei fracturilor de şold se ridică la mai mult de 50% (17).

Alte studii clinice vin să demonstreze creşterea forţei musculare la pacienţii trataţi cu Alfacalcidol (18,24).

În 2003, Ringe J (25) a demonstrat, într-un studiu comparativ privind tratamentul cu Alfacalcidol vs Vit. D nativă, efectul statistic semnificativ al Alfacalcidol în reducerea durerii osteoporozei de postmenopauză.

Alte efecte benefice ale Alfacalcidol decât cele de creştere a densităţii minerale osoase şi reducerea ratei fracturilor în osteoporoză continuă să fie demonstrate.

Este cunoscut efectul Alfacalcidol în osteoporoza corticoid-indusă, dar şi efectul pe osteoporoza glucocorticoid/inflamator-indusă (26,27) ca şi pe procesele inflamatorii ce antrenează scăderea masei osoase, procese iniţiate de citokine (IL-6, TNFα) cum sunt cele din poliartrita reumatoidă (28).

Alfacalcidol şi-a dovedit efectul imunomodulator demonstrat în prevenţia scăderii de masă osoasă posttransplant (29) ca şi în alte boli ce afectează sistemul imun (boli infecţioase, astm, boli autoimune) (30).

Pentru a creşte efectul Alfacalcidol pe scăderea masei osoase şi implicit a scăderii ratei fracturilor, studiile clinice din ultimii ani au propus asocierea medicamentoasă: Alfacalcidol cu terapie hormonală de substituţie (HRT) (31,32,33) sau Alfacalcidol cu bisfosfonaţi (34,35,36).

Confirmarea de către numeroase studii clinice a efectului anabolic asupra osului exercitat de hormonul D şi analogii săi, având ca rezultat creşterea densităţii minerale osoase la nivel vertebral şi cortical, cu reducerea ratei fracturilor, precum şi efectele pe forţa musculară, cu reducerea ratei căderilor, justifică căutarea de noi preparate - analogi ai hormonului D - pentru tratamentul osteoporozei de postmenopauză şi a osteoporozei în general. Au fost publicate deja rezultatele obţinute în terapia osteoporozei cu un nou analog al vitaminei D, ED-71 (37). Concluzia studiului este că ED-71 este eficient şi cu siguranţă creşte BMD lombar şi de şold la pacienţii osteoporotici.

Studiul efectuat de noi vine să completeze rezultatele bune deja cunoscute ale analogilor hormonului D asupra creşterii densităţii minerale osoase faţă de grupul martor şi prin acest efect să reducă rata fracturilor la pacienţii cu osteoporoză.

Confirmarea internaţională a eficacităţii analogilor hormonului D asupra creşterii densităţii minerale osoase la nivel lombar şi cortical (şold) o dau rezultatele metaanalizelor efectuate şi publicate (38,39,40,41).

Aceste metaanalize confirmă superioritatea vitaminei D hidroxilate faţă de vitamina D standard asupra creşterii densităţii minerale osoase şi scăderea riscului de fracturi vertebrale şi nonvertebrale (39).

În studiul Cranney (40), când se vorbeşte de diferenţele absolute în rata evenimentelor, se prezintă riscul absolut de fractură în prevenţia şi tratamentul populaţiei şi se estimează numărul de pacienţi pe care clinicianul trebuie să-l trateze pe o durată de 2 ani pentru a preveni o fractură pentru fiecare terapie: Number Need to Treat (NNTs) Alendronat 72; Etidronat 94; Risedronat 96; Raloxifen 99; vitamina D 94. Clinicienii ar dori să ia în considerare NNTs, dar ei trebuie să ţină cont de efectul toxic la fiecare preparat luat în tratament. Ei vor ţine cont de risc şi beneficiu în tratament, efectele adverse, medicaţia asociată, care vor conta (mult) în decizia terapeutică.

CONCLUZII

BMD-DXR utilizată ca metodă de diagnostic în osteoporoză prezentată în lucrarea noastră, se bazează pe principiile radiogrammetriei care prin analiză computerizată a imaginii radiologice ne furnizează valoarea BMD în g/cm^2.

Vitamina D şi metaboliţii săi activi Calcitriol: $1,25(OH)_2D_3$ sau Alfacalcidol: 1α OH D_3 - au o funcţie importantă în reglarea balanţei calciului şi metabolismului osos.

Analogii hormonului D (Calcitriol, Alfacalcidol) au fost investigaţi în studii prospective urmărindu-se efectul lor în osteoporoză; rezultatele acestor studii au permis introducerea analogilor hormonului D în ghidurile de tratament ale osteoporozei în Clasa A a agenţilor terapeutici.

Alfacalcidol în doză de 0,5 mcg/zi singular sau în asociere cu calciu este folosit pentru prevenţia osteoporozei de postmenopauză.

Alfacalcidol în doză de 1 mcg/zi este folosit în terapia osteoporozei şi, aşa cum rezultă din metaanalizele publicate, reduce riscul de fractură vertebrală (riscul relativ, RR = 0,53; interval de confidenţă IC = 0,47 - 0,61) (42) şi de fractură non-vertebrală (RR = 0,34; IC = 0,16-0,71) (42) pe trei ani de tratament.

În cazuistica prezentată de noi la pacientele cu osteoporoză, doza terapeutică a fost de 1 mcg/zi Alfacalcidol şi creşterea BMD a fost de 1,8% la un an şi 2,4% la 2 ani, (rezultate concordante cu cele obţinute în alte studii: 3,0% (21); 2,1% (43); 2,0% (44); 1,8-2,3% (la 1 an, la 2 ani) (23).

Femeile din postmenopauză, care prezentau valori normale BMD şi au constituit grupul martor, au prezentat o scădere în grade diferite a BMD pe parcursul a 2 ani, valorile medii au variat între 1,8% la 1 an şi 3,4% la 2 ani.

În alte studii, scăderea BMD la grupul martor a fost de: 4,5% (45); 2,5% (10); 1,9% (23).

În studiul nostru, Alfacalcidol a confirmat oprirea pierderii de masă osoasă la femeile în postmenopauză tratate preventiv cu 0,5 mcg/zi şi 1 mcg/zi la cele cu osteoporoză confirmată.

Valoarea BMD a crescut semnificativ faţă de cea obţinută la grupul martor; persoanele care pe parcursul urmăririi au prezentat o scădere rapidă a BMD, de la o evaluare la alta, au fost trecute în terapie.

În osteoporoza de postmenopauză, administrarea de Alfacalcidol duce la creşterea densităţii minerale osoase la nivel trabecular, prevenţia pierderii masei osoase la nivel cortical, creşterea forţei musculare şi astfel reduce incidenţa fracturilor.

BIBLIOGRAFIE

1. De Luca HF. 1.25 Dihydroxivitamin D_3 in pathogenesis and tTreatment of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997; Suppl. 3: 24-29.
2. Castillo L, Tanaka J, De Luca HF, Sunde ML. The stimulation of 25 hydroxy-vitamin D 1 alpha-hydroxylase by estrogen. *Arch Biochem Biophys* 1997; 179: 211-217.
3. Horst RL, Goff JP, Reinhardt TA. Advancing age results in reduction of intestinal and bone 1.25 dihydroxyvitamin D receptors. *Endocrinol* 1990; 126: 1053-1057.
4. Ammann P, Rizzoli R, Bonjour JP et al. Transgenic mice expressing soluble tumor necrosis factor-receptor are protected against bone loss caused by estrogen deficiency. *J Clin Invest* 1997; 99: 1699-1703.
5. Morii H. Significance of vitamin D in the pathogenesis and management of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2006; 17 (suppl 2): S144.

6. Johnell O, Önnby K, Redlund-Johnell I. Superior short-term *in vivo* precision with digital X-Ray radiogrammetry compared to DXA. *J Bone Miner Res* 2000 ; 05 (suppl 1) : S265.
7. Jöngensen JF, Andersen PS, Rosholm A, Bjarnason NH. Digital X-Ray Radiogrammetry : A new Appendicular Bone Densitometric Method with High Precision. *Clin Physiol* 2000 ; 20 : 330-335.
8. Kanis JA. Assessement of fracture risk ont its application to screening postmenopausal osteoporosis. Synopsis of WHO report. *Osteoporosis Int* 1994 ; 4 : 368-381.
9. Reginster JY, Richy F. Prevention of bone loss in high risk patients by D-hormone analogue. IOF World Congress on Osteoporosis Rio de Janeiro 2004. *Abstract Book*. Satellite Symposium.
10. Ponilles JM, Trèmollières F, Ribot C. Prevention of post-menopausal bone loss with lá-hydroxy vitamin D_3. A Three-years prospective study. *Clin Rheumatol* 1992 ; 11 : 492-497.
11. Zacharion M, Kerasotis A, Pappas A et al. The results of simultaneus administration of vit. D and calcium per os in osteoporotic women. In : Christiansen C & al. editors. *Osteoporosis*. 1993 : 130.
12. Dambacher MA, Kronich M, Schacht E, Neff M. Can the fast bone loss in osteoporotic and osteopenic patients be stopped with active vitamin D metabolites ? *Calcif Tissue* 1997 ; 60 : 115-118.
13. Dukas L, Schacht E, Stählin B. Treatment with Alfacalcidol significantly decreased the high incidence of fallers and the high risk of falls associated with low creatinine clearance (< 65 ml/min) in elderly community - dwelling man and women. *Osteoporosis Int* 2003 ; 14 (suppl 7) : 149.
14. Menczel J, Foldes J, Steinberg R et al. Alfacalcidol (Alpha D_3) and calcium in osteoporosis. *Clin Orthop Relat R* 1994 ; 300 : 241-247.
15. Hayashi Y, Fujita T, Inoue T. Decrease of vertebral fracture in osteoporotics by administration of 1á-hydroxy-vitamin D_3. *J Bone Mineral Metab* 1992 ; 10 : 184-188.
16. Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y et al. Effects of 1á-hydroxy-vitamin D_3 on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Ind* 1994 ; 54 : 370-376.
17. Tanizowa T, Takaheshi HE, Endo N et al. Vitamin D treatment in prevention of hip fractures. *Bone* 1995 ; 16 (suppl 1) : 161S.
18. Sato Y, Marnoko H, Oizumi K. Amelioration of hemiplegia - associated osteopenia more than 4 years after stroke by 1á-hydroxy.vitamin D_3 and calcium suplementation. *Stroke* 1997 ; 28 : 736-739.
19. Găleşanu C, Găleşanu MR. Two years experience in the treatment of postmenopausal osteoporosis with Alfacalcidol. *Osteoporosis Int* 2004 ; 15 (Suppl 1) : S121.
20. Ringe JD. Prävention und Therapie der Korticoid-Osteoporose. *Fortschritte Medizin* 1997 ; 115 : 8-9.
21. Sairanen S, Korkkainen M, Tahtela E et al. Bone mass and markes of bone calcium metabolism in postmenopausal women treated with 1,25 dihydroxy-vitamin D (calcitriol) for two years. *Calcif Tissue Int* 2000 ; 67 : 122-127.
22. Naressi M, Riera G, Ramos J & al. Bone markers and bone mineral density after two years treatment with alfacalcidol in high remodelind postmenopausal women with bon mineral density. *Osteoporosis Int* 2004 ; 15 (suppl 1) : S100.
23. Shiraki M, Kushida K, Yamazaki K et al. Effects of 2 yeares. Treatment of osteoporosis with 1á-hydroxy-vitamin D_3 an bone mineral density and incidence of fracture : a placebo controlled, double-blind prospective study. *Endocrin J* 1996 ; 43 : 211-220.
24. Verhaar HÝÝ, Samson MM, Ýansen PA et al. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. *Aging* 2000 ; 12 : 405-405.
25. Ringe JD, Faber H, Fahramond P, Schacht E. Alfacalcidol vs plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid Inflamation induced osteoporosis. *J Rheumatol* 2005 ; 76 : 33-40.
26. Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F et al. Vitamin D and calcium in prevention of corticoteroid induced osteoporosis : a 3 years followup. *J Rheumatol* 1996 ; 23 : 995-1000.
27. Ringe JD. Glucocorticoid/inflamation-induced osteoporosis. IOF - World Congress on Osteoporosis Rio de Janeiro 2004. *Abstract Book*. Satellite Symposium 9-10.
28. Scharla SH, Lempert UG, Schacht E. Alfacalcidol vs plain vitamin D in inflamation-induced bone loss. IOF World Congress on Osteoporosis. Rio de Janeiro 2004. *Abstract Book*. Satellite Symposium 15.

29. Sambroo K. D hormon for prevention of bone loss after organ transplantation. IOF World Congress on Osteoporosis. Rio de Janeiro 2004. *Abstract Book*. Satellite Symposium : 17-18.
30. Cantorna TMI. D Hormon and the immune system. IOF World Congress on Osteoporosis. Rio de Janeiro 2004. *Abstract Book*. Satellite Symposium : 17-18.
31. Gallagher JC, Fowler SE, Detter JR, Sherman SS. Combination Treatment with Estrogen and Calcitriol in the Prevention of Age-Related Bone Loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 3618-3628.
32. Gutteridge DH, Holzhenn ML, Rettallac K et al. A randomized trial company hormon replacement therapy (HRT) and HRT plus Calcitriol in the treatment of postmenopausal osteoporosis with vertebral fractures : benefit of the combination on total body and hip density. *Calcif Tissue Int* 2003 ; 14 : 361-368.
33. Mizunuma H, Ghiroki M, Shintani M. Randomized trial comparing low-dose hormone replacement therapy and HRT plus 1á OG vitamin D_3 (alfacalcidol) for treatment of postmenopausal bone loss. *J Bone Miner Metab* 2006 ; 24 : 11-15.
34. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S et al. Effects of cyclical etidronate with alfacalcidol on lombar bone mineral density, bone resorption, and back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci* 2003 ; 8 : 532-537.
35. Găleşanu C, Găleşanu R, Ciubotariu C, Melnic G. The assessement by digital X-ray radiogrammetry in bone mass change in postmenopausal women treated with Alendronate. *ICSD* 2006 Annual Meeting, B-42.
36. Ringe JD, Farahmand P, Schacht E. Superiority of a combined treatment of Alfacalcidol and Alendronate compared to the respective monotherapies in established osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2006 ; 17 : S114.
37. Matsumato T, Miki T, Hagino H et al. A new active vitamin D, ED-71, increase bone mass in osteoporotic patients under vitamin D supplementation : randomized ; duble-blind, placebo - controlled clinical crial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : ; 5031-5036.
38. Soto T, Aloia , Gallagher JC, Tilyard H, Hayoshi Y. Efficacy of D-hormone in fractures prevention in osteoporosis. *3rd European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis*, 2002. Spania Pl. 28.
39. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis . VIII : Meta-analyses of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002 ; 23 : 560-569.
40. Cranney A, Wells G, Willan A et al. Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II Meta-analyses of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002 ; 23 : 508-516.
41. Richy F, Schacht E, Bruyen O et al. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis - related fractures : a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2005 ; 76 : 176-186.
42. Richy F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JJ. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis : a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporosis Int* 2004 ; 198 : 1570-1575.
43. Chen JT, Shiraki M, Hasumi K et al. 1a hydroxy-vitamin D_3 Treatment decreases bone turnover and modulates calcium regulating hormones in early postmenopausal women. *Bone* 1997 ; 20 : 557-562.
44. Menczel J, Foldes J, Steinberg R et al. Alfacalcidol (Alpha D_3) and calcium in osteoporosis. *Clin Orthop Relat R* 1994 ; 300 : 241-247.
45. Kato T, Chen JT, Katose K et al. Effect of 1a-hydroxy-vitamin D_3 on loss of bone mineral density immediately after artificial menopause. *Endocr J* 1997 ; 44 : 299-304.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ARTICOLE ORIGINALE

STRESUL OXIDATIV ŞI RĂSPUNSUL IMUN LA PACIENTELE SUBPONDERALE EUMENOREICE

Veronica Mocanu[1], Silvia Mândăşescu[2], Ana-Maria Dăscăliţa[2], Didona Ungureanu[3], Anca Roxana Costan[4], Veronica Luca[1], E. Zbranca[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Fiziopatologie
3 Disciplina de Biochimie
4 Disciplina de Endocrinologie
2 Spitalul Municipal Roman

OXIDATIVE STRESS AND IMMUNE RESPONSE IN EUMENORRHEIC UNDERWEIGHT PATIENTS (Abstract): Malnutrition is known to induce a state of immunodeficiency and a predisposition to death from infectious diseases. During fasting or starvation, it appears that oxidative stress is decreased. The goal of our study was to assess the interrelation between nutritional factors, oxidative stress and immune response. The malondialdehyde (MDA) - marker of lipid peroxidation, white blood cell count, differential count and hormonal status (FSH, LH, and cortisol) were followed in eumenorrheic underweight patients. MDA was significantly lower and lymphocyte count was significantly increased in eumenorrheic underweight patients as compared to normal weight patients. Gonadal and adrenal axes were found normal in eumenorrheic underweight patients. Body mass index was positively correlated with MDA and negatively correlated with lymphocyte count. Low levels of lipid peroxidation and non-suppressed immune function in underweight patients may be explained by an increased sensitivity to leptin but further studies are requested. **Key words**: NUTRITION, LEPTIN, MENSES, IMMUNE RESPONSE, OXIDATIVE STRESS

Stresul oxidativ reprezintă totalitatea modificărilor oxidative produse de speciile reactive ale oxigenului (SRO) la nivel celular şi tisular. În celulele sistemului imun (monocite, macrofage, neutrofile) procesul de generare a SRO este activat ca răspuns faţă de agresiunea microorganismelor. SRO au efect modulator asupra limfocitelor T, dar producerea lor în cantităţi crescute este nocivă pentru diferiţi componenţi ai sistemului imun. Diminuarea stresului oxidativ prin restricţie calorică îmbunătăţeşte răspunsul imun prin creşterea numărului total de limfocite şi al limfocitelor T, stimularea sintezei de IL-2, amplificarea răspunsului la mitogeni, diminuarea sintezei de prostaglandine, creşterea activităţii celulelor killer şi a răspunsului prin anticorpi la stimularea antigenică (1). Totuşi, o restricţie calorică severă, aşa cum este cazul persoanelor malnutrite, este asociată cu o stare de imunodepresie asociată cu inhibarea axului gonadal şi stimularea axului adrenal (2).

Scopul acestui studiu a fost de a evalua influenţa greutăţii corporale scăzute asupra stresului oxidativ, răspunsului imun şi statusului hormonal precum şi corelarea modificărilor hormonale şi ale stresului oxidativ cu funcţia imună la pacientele subponderale eumenoreice.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul efectuat a inclus un număr de 16 paciente eumenoreice, fără tulburări de comportament alimentar, cu indice de masă corporală (IMC) cuprins între 16,46 kg/m^2 şi 19,3 kg/m^2 care au fost împărţite în două loturi:

- lotul pacientelor eumenoreice subponderale (SP), format din 10 paciente cu IMC < 18 kg/m^2 şi cu vârsta variind între 20 şi 32 de ani,
- lotul pacientelor normoponderale (NP), alcătuit din 6 paciente eumenoreice cu IMC > 18 kg/m^2 şi cu vârsta cuprinsă între 19 şi 32 de ani.

Statusul nutriţional a fost apreciat prin indicele de masă corporală (IMC) calculat după formula IMC=G(kg)/T(m^2), valorile normale pentru femei fiind cuprinse între 18 şi 24 kg/m^2.

Evaluarea stresului oxidativ s-a realizat prin dozarea malondialdehidei, utilizând metoda cu acid tiobarbituric.

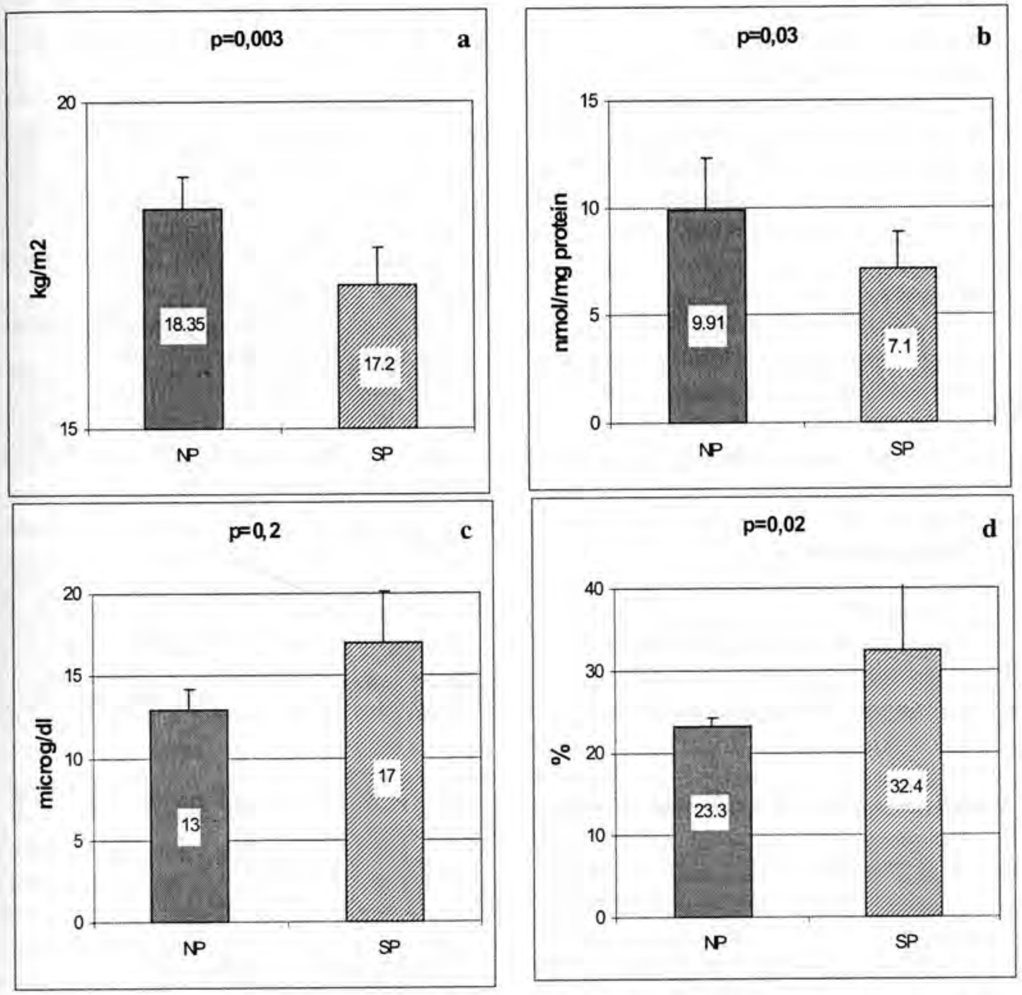


Fig. 1. Valorile medii ale indexului de masă corporală (a), malondialdehidei serice (b), cortizolului plasmatic (c) şi limfocitelor (d) la pacientele normoponderale (NP) si subponderale (SP) eumenoreice

Funcţia imună a fost apreciată prin numărul de globule albe, procentul de limfocite şi existenţa sau nu în antecedente a unor afecţiuni inflamatorii semnificative. Răspunsul inflamator a fost evaluat prin determinarea VSH-ului şi dozarea fibrinogenului plasmatic.

Statusul hormonal a fost investigat prin dozarea FSH şi LH, ca indicatori ai axului gonadal, şi prin dozarea cortizolului plasmatic, pentru evaluarea axului adrenal.

REZULTATE

Statusul nutriţional

Valoarea medie a IMC a fost de 17,2± 0,6 kg/m^2 la grupul SP şi de 18,3±0,5 kg/m^2 la grupul NP, existând o diferenţă semnificativă între cele două loturi (fig. 1a). Glicemia à jeun a fost mai scăzută la lotul SP (71,2±8,7 mg/dl) decât la lotul NP (78,3± 11,7 mg/dl) (tab. I).

Stresul oxidativ

Concentraţia malondialdehidei (MDA), indicator al peroxidării lipidice, a fost semnificativ mai mică la pacientele din lotul SP, la care valoarea medie a fost de 7,1±1,7 nmoli/ml ser, comparativ cu lotul NP la care valoarea medie a fost de 9,9±2,5 nmoli/ml ser (fig. 1b).

Răspunsul imun

Nu s-a constatat existenţa unei diferenţe semnificative între cele două loturi în ceea ce priveşte numărul leucocitelor (GA), valoarea medie fiind de 5,4±1,5 $x10^9/l$ la grupul SP şi de 4,9±1,2 $x10^9/l$ la grupul NP.

Valorile procentuale ale limfocitelor au fost semnificativ mai mari la pacientele din lotul SP (32,4±8,4%) comparativ cu cele din lotul NP (23,3±1,0%) (fig. 1d).

Valorile VSH-ului şi ale fibrinogenemiei, ca indicatori ai răspunsului inflamator, s-au încadrat în limite normale la ambele loturi, fără a exista o diferenţă semnificativă statistic între pacientele SP şi cele NP.

Statusul hormonal

Pentru investigarea axului hipotalamo-hipofizo-ovarian s-au dozat hormonii foliculostimulant (FSH) şi luteinizant (LH) care au obiectivat funcţia normală a acestui sector (tab. I).

Evaluarea funcţiei axului adrenal prin dozarea cortizolemiei a evidenţiat existenţa unei diferenţe nesemnificative între cele două loturi (17±3 μg/dl la grupul SP comparativ cu 13±1 μg/dl la grupul NP), valoarea cortizolului plasmatic fiind in limite normale la cele două loturi (fig. 1c).

Corelaţii status nutriţional-stres oxidativ-răspuns imun-status hormonal

S-au stabilit corelaţii semnificative între: IMC şi MDA (r=0,63), IMC şi cortizol (r=-0,57), IMC şi limfocite (r=-0,82), MDA şi limfocite (r=-0,40).

DISCUŢII

Sistemul imun şi cel endocrin sunt conectate printr-o varietate de citokine şi neuropeptide care modulează răspunsul organismului la infecţie. Leptina, hormon derivat din adipocite şi care aparţine din punct de vedere structural familiei citokinelor cu lanţ lung helical, este un indicator al rezervelor energetice ale organismului, dar în inaniţie reprezintă şi un semnal important pentru iniţierea de către creier a răspunsului adaptativ la înfometare. Această adaptare se caracterizează prin modificări metabolice, endocrine şi imunologice. Este binecunoscută asocierea dintre inaniţie şi starea de imunodeficienţă caracterizată prin perturbarea imunităţii mediate celular, diminuarea ţesutului limfoid şi creşterea predispoziţiei către boli infecţioase (3). Printre modificările endocrine întâlnite în malnutriţie se numără supresia funcţiei de reproducere şi a funcţiei tiroidei, precum şi stimularea axului hipotalamo-hipofizo-adrenal (4). La pacientele subponderale din studiul nostru nu am constatat existenţa unor anomalii endocrine sau imunologice. Este posibil ca la aceste femei să nu existe modificări semnificative ale activităţii leptinei ceea ce ar explica şi absenţa anomaliilor imunologice asociate deficitului de leptină (creşterea susceptibilităţii faţă de infecţii, atrofie timică, diminuarea răspunsului limfocitelor T). Această idee este susţinută şi de valoarea normală a cortizolemiei bazale, ştiut fiind că între leptină şi axul adrenal există un cerc reglator şi că deficitul de leptină este asociat cu activarea cronică a axului hipotalamo-hipofizo-adrenal (5).

TABELUL I

Parametrii statusului nutriţional, oxidativ şi hormonal la pacientele normoponderale (NP) şi subponderale (SP) eumenoreice

	Varsta (ani)	IMC (kg/m^2)	Glicemia (mg/dl)	MDA (nmol/mg proteina)	FSH (IU/l)	LH (IU/l)	Cortizol (μg/dl)	GA ($x10^9/l$)	Limfocite (%)
NP	25,8± 4,9	18,35± 0,5	78,3± 11,7	9,9±2,5	4,1± 1,1	9,6± 3,1	13±1	4,9± 1,2	23,3±1,03
SP	27,8± 3,9	17,2± 0,6	71,2±8,7	7,1±1,7	5,2± 1,4	10,3± 2,2	17±3	5,4± 1,5	32,4±8,36
p	0,8	0,003	0,2	0,03	0,5	0,3	0,2	0,7	0,02

p semnificativ < 0,05

Glucocorticoizii au, ca şi leptina, proprietăţi imunomodulatoare. Astfel, cortizolul determină o scădere a numărului limfocitelor circulante cu redistribuirea limfocitelor periferice din compartimentul intravascular în splină, ganglioni limfatici, măduvă. Mai mult, cortizolul inhibă producerea şi acţiunea mediatorilor inflamaţiei, proliferarea limfocitelor T, activarea şi proliferarea limfocitelor B. Cu toate acestea, la pacientele subponderale eumenoreice incluse în studiu nu a fost evidenţiat efectul cortizolului de diminuarea a numărului limfocitelor, ci s-a stabilit o corelaţie pozitivă, dar nesemnificativă statistic, între valorile cortizolemiei bazale şi procentul de limfocite.

Este posibil ca proliferarea limfocitară şi răspunsul imun să fie menţinute la nivel optim datorită efectelor pozitive ale reducerii stresului oxidativ întrucât s-a constatat că generarea SRO în cantităţi crescute determină depleţia selectivă a limfocitelor T, diminuarea transformării blastice la fitohemaglutinină, scăderea producţiei de IL-2 şi IL-2R, prezentarea defectivă a antigenelor, supresia răspunsului imun prin anticorpi (1,6). Diminuarea stresului oxidativ a fost asociată cu amplificarea răspunsului prin anticorpi la stimulare antigenică, creşterea nivelului IL-2, creşterea numărului limfocitelor totale şi a limfocitelor T, amplificarea răspunsului la mitogeni, diminuarea sintezei de prostaglandine, creşterea activităţii celulelor natural killer (7). La pacientele suponderale eumenoreice diminuarea stresului oxidativ, comparativ cu pacientele normoponderale, s-a corelat cu creşterea procentului de limfocite.

Studii recente au demonstrat ca leptina acţioneaza direct asupra limfocitelor, rezistenţa la leptină fiind corelată cu o imunodepresie. Alte consecinţe ale rezistenţei la leptină ar fi obezitatea, creşterea stresului oxidativ şi producerea de citokine (5,8).

CONCLUZII

Pacientele subponderale incluse în studiul nostru au prezentat o funcţie normală a axului gonadal şi a celui adrenal. Valorile mai scăzute ale stresului oxidativ şi funcţia imună nesupresată faţă de pacientele normoponderale ar putea fi explicate printr-o sensibilitate crescută la leptină la pacientele subponderale eumenoreice. Pentru înţelegerea mecanismelor care stau la baza funcţionării normale a sistemului endocrin şi a celui imun la astfel de paciente subponderale, sunt necesare studii suplimentare.

BIBLIOGRAFIE

1. Dejica D et al. *Stresul oxidativ în bolile interne*. Cluj-Napoca : Ed. Casa Cărţii de Ştiinţă, 2000.
2. Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB J* 2001 ; 15 (14) : 2565-2571.
3. Chandra RK. Nutrient regulation of immune functions. *Proc Forum Nutr* 2003 ; 56 : 147-148.
4. Schwartz MW, Seeley RJ. Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1802–1811.
5. Considine RV. Human leptin : an adipocyte hormone with weight-regulatory and endocrine functions. *Semin Vasc Med* 2005 ; 5 (1) : 15-24.
6. Devasagayam TP, Tilak JC, Boloor KK, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD. Free radicals and antioxidants in human health : current status and future prospects. *J Assoc Physicicians India* 2004 ; 52 : 794-804.
7. Knight JA. Review : Free Radicals, Antioxidants, and the Immune System. *Ann Clin Lab Sci* 2000 ; 30 : 145-158.
8. Matarese G. Leptin and the immune system : how nutritional status influences the immune response. *Eur Cytokine Net* 2000 ; 11 (1) : 7-14.

NOUTĂŢI

IMPLICAREA PODOCITELOR ÎN PROGRESIA LEZÍUNILOR GLOMERULARE

În evoluţia glomerulopatiilor se discută actualmente despre rolul modificărilor numerice şi de densitate pe unitatea de suprafaţă ale podocitelor. În acest context, a fost realizat un studiu experimental (utilizând şobolani Munich Wistar Fromter) care a urmărit investigarea relaţiei între numărul de podocite şi, respectiv, dezvoltarea proteinuriei şi a glomerulosclerozei. Studiul a fost concentrat asupra mecanismului prin care modificările în numărul de podocite afectează funcţia podocitară, precum şi asupra structurii fantei de filtrare, vizându-se, concret, molecula de nefrină asociată diafragmului tip fermoar existent la acest nivel. Estimarea numărului de podocite pe glomerul s-a realizat prin morfometrie computerizată a celulelor WT1 pozitive. Animalele de experienţă au prezentat hipertensiune moderată, proteinurie masivă şi glomeruloscleroză în relaţie cu vârsta. Hipertrofia glomerulară s-a instalat la 10 săptămâni, crescând ulterior progresiv. În contrast, numărul mediu de podocite pe glomerul a fost mai mic, comparativ cu lotul martor, la animalele tinere şi a scăzut în timp. Consecutiv, volumul ghemului capilar raportat la podocit a fost de mai mult de trei ori crescut, la animalele în vârstă. Microscopia electronică a relevat transformări importante în structura podocitelor, cu expansiuni a corpurilor podocitare înconjurând membrana de filtrare glomerulară. Expresia nefrinei a fost alterată puternic şi s-a corelat negativ cu pierderea podocitară şi cu proteinuria. Rezultatele studiului sugerează că reducerea numărului de podocite este un factor determinant pentru disfuncţia podocitară şi deteriorarea progresivă a permeabilităţii selective glomerulare, care conduce spre apariţia proteinuriei masive şi, în final, la glomeruloscleroză (Macconi D, Bonomelli M, Benigni A et al. Pathophysiologic implications of reduced podocyte number in a rat model of progressive glomerular injury. *Am J Pathol* 2006 ; 168 : 42-54).

Irina-Draga Căruntu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

ASPECTE CLINICE ŞI EPIDEMIOLOGICE ALE SINDROMULUI HIPERKINETIC CU DEFICIT DE ATENŢIE (ADHD) ÎN PRACTICA DE AMBULATOR

Doina Felea, Silvia Mătăsaru, Lidia Căruntu, Ana-Maria Slănina, Adriana Cosmescu, Antoneta Petroaie, Liliana Barbacariu, Otilia Novac, Mihaela Manole
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Medicină Generală/Medicină de Familie - copii

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF ATTENTION DEFICIT HYPERKINETIC SYNDROME (ADHD) IN AMBULATORY PRACTICE (Abstract) : The purpose of the study was to determine the prevalence and to describe the clinical presentations of Attention Deficit Hyperkinetic Syndrome in the pediatric patients of the Outpatient Speciality Clinic of the "Sf. Spiridon" University Hospital of Iaşi (a pediatric neuro-psychiatry practice and a general pediatric practice). The studied group consisted of 51 children and adolescents ages 2 years 6 month - 18 years of age (urban environment 34 children - 66%, rural environment 17 children - 34% ; male gender 36 children - 70%, female gender 15 children - 30%). The pediatric patients represented a prevalence of 1,9% of the Attention Deficit Hyperkinetic Syndrome having the main features : motor and psychological instability, lack of attention, negativism, impulsivity, and social and school integration difficulties. The existence in 40% of cases of family problems (couple pathology, parents with psychiatric disorders, alcoholism, etc) proves the importance of the family patterns description in the apparition and evolution of Attention Deficit Hyperkinetic Syndrome. The study performed underlines the existence of the Attention Deficit Hyperkinetic Syndrome, the necessity of multi-disciplinary intervention with the purpose of precise and on-time diagnosis of this syndrome, to ensure a better integration of these children and teenagers in the social and school environment. **Key words** : ATTENTION DEFICIT HYPERKINETIC SYNDROME, CHILDREN

Sindromul hiperkinetic cu deficit de atenţie (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)(ADHD) este definit de American Psyhiatric Association (1) în anul 2003 ca fiind o tulburare neurobiologică caracterizată prin : *agitaţie, lipsa atenţiei, impulsivitate*, codificată atât în „Diagnostic and Statistical Manual" (DSM) cât şi în „International Classification of Diseases" (ICD-10).

Acest sindrom este cunoscut de foarte mult timp. Primele descrieri şi primele încercări de înţelegere şi explicare ale acestuia au apărut în Anglia în anul 1902 când Still (2) defineşte această tulburare ca „deficite ale controlului moral". Persoanele cu aceste tulburări erau descrise ca fiind agresive, cu o labilitate emoţională crescută, cu un autocontrol redus, cu scăderea capacităţii de menţinere şi concentrare a atenţiei. În timp atât denumirea cât şi criteriile de diagnostic au suferit modificări în funcţie de curentul care a predominat în perioada respectivă.

Termenul de „Disfuncţie minimală a creierului" (Minimal Brain Disfunction) folosit de Clements şi Peters în 1962 (3) realizează un compromis între cele 2 presupuse etiologii ale acestei tulburări (cea organică şi cea psihogenă).

„Diagnostic and statistical manual of mental disorders", ediţia a II-a (DSM II) (1968), recunoaşte pentru prima dată tulburarea sub numele de „Tulburare de reacţie hiperkinetică", iar „Diagnostic and statistical manual of mental disorders", ediţia a III-a (DSM III)(1980), ca „Tulburare cu deficit de atenţie cu sau fără hiperactivitate".

„Diagnostic and statistical manual of mental disorders", ediţia a IV-a (DSM IV) (1994), păstrează terminologia dar modifică criteriile de diagnostic descriind 3 tipuri de ADHD: predominent cu neatenţie, hiperactivitate şi impulsivitate şi tipul combinat.

În anul 2000, DSM IV - TR (1) aduce precizări suplimentare privind unele date epidemiologice: prevalenţă, raportul pe sexe etc., dar şi menţionarea tulburării la vârsta adultă.

Dacă pentru unii autori determinanţii genetici ar fi factorii cauzali principali în etiologia ADHD (4), alţi autori (5) susţin că ADHD este o boală postmodernă produsă de o societate în care copiii sunt bombardaţi permanent cu stimuli şi informaţii şi care nu mai reuşesc să se concentreze asupra unei activităţi.

În clasificarea ICD - 10 utilizată în întreaga lume pentru codificarea oficială a maladiilor această tulburare face parte din capitolul „Tulburări de comportament şi tulburări emoţionale care apar în copilărie şi adolescenţă".

ICD - 10 (citat de (6)) cuprinde 7 grupe de criterii pentru diagnosticul acestei tulburări din care unele realizează descrierea clinică (lipsa atenţiei, hiperactivitatea, impulsivitatea), precizarea vârstei de debut a bolii (nu mai târziu de 7 ani), necesitatea prezenţei manifestărilor bolii în mai multe situaţii şi producerea de modificări semnificative în funcţionarea socială şi ocupaţională.

Stabilirea prevalenţei sindromului hiperkinetic cu deficit de atenţie în populaţia pediatrică examinată în ambulator, evidenţierea formelor clinice de manifestare precum şi sensibilizarea în vederea implicării tuturor factorilor responsabili (familie, profesori, anturaj) în diagnosticarea, precum şi în tratarea corectă şi în timp util a acestui sindrom au constituit scopul acestui studiu.

MATERIAL ŞI METODĂ

A fost efectuat un studiu retrospectiv pe un lot de 2700 copii consultaţi în Ambulatorul de specialitate al Spitalului „Sf. Spiridon" Iaşi (un cabinet de neuropsihiatrie pediatrică şi un cabinet de pediatrie generală) în perioada 1.01.2005-31.12.2005, din care s-au selectat cazurile care au prezentat sindromul hiperkinetic / deficit de atenţie (ADHD).

Diagnosticul s-a realizat folosind:

I. Interviul clinic cu părinţii şi copilul precizându-se:

- antecedentele fiziologice ale copilului (vârsta gestaţională, evoluţia sarcinii, naşterea, consumul de alcool, nicotină, droguri în timpul sarcinii)
- antecedentele personale patologice (encefalite, meningite, intoxicaţii, traumatisme, consum de medicamente)
- antecedentele heredo-colaterale (boli ale părinţilor şi ale fraţilor)
- istoricul bolii (vârsta de apariţie a bolii, evoluţia bolii, tratamentele urmate)
- condiţiile de viaţă şi de şcolarizare ale copilului şmicroclimatul în care creşte (deprivarea maternă precoce, mediul familial haotic), atmosfera din clasa unde învaţă, atitudinea profesorilor şi a colegilor faţă de afecţiunea lui, statusul economico-socialţ

II. Examenul clinic

S-au precizat:

- aspectul somatic general
- greutatea, înălţimea, perimetrul cranian
- dezvoltarea aparatului auditiv şi vizual
- prezenţa de ticuri
- dezvoltarea neuromotorie
- memoria
- orientarea temporo-spaţială
- vorbirea

III. Examene paraclinice

- electroencefalogramă
- testare psihologică

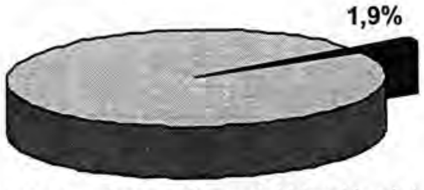


Fig. 1. Prevalenţa sindromului hiperkinetic/ deficit de atenţie (ADHD)

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Au fost diagnosticate 51 cazuri cu ADHD reprezentând în studiul nostru o prevalenţă de 1,9% (fig. 1). American Psychiatric Association (2003) evaluează prevalenţa ADHD la 3-7% cu variaţii între 1,7% şi 17,8%. Aceste variaţii foarte mari depind de mai mulţi factori: criterii diagnostice ICD-10 sau DSM-IV, instrumentele folosite (interviuri sau chestionare), grupa de vârstă, populaţia studiată (din urban sau rural), persoanele de la care s-au luat informaţiile despre boala copilului (părinţi, profesori). Studiile care folosesc criteriile DSM raportează prevalenţe de 5-10% (7) în timp ce studiile care folosesc criteriile ICD care sunt mai stricte raportează o prevalenţă de 1-2% (8).

Prevalenţa ADHD diferă în funcţie de ţară dar nu semnificativ (9). În ţările europene prevalenţa variază între 0-2,5% (folosindu-se criteriile ICD) (10), în SUA unde se folosesc criteriile DSM prevalenţa este de 7-12,6% (9).

În România studiul realizat de Grigoriu-Şerbănescu (11) în anul 2001 folosind criteriile DSM-III pe un lot de 14812 subiecţi dă o prevalenţă variabilă după sex şi vârstă: de la cea mai mică prevalenţă 0,20% la fete în vârstă de 0-2 ani la valoarea cea mai mare de 6,77% la băieţi de 6-9 ani.

Studiul efectuat de Enache (citat de (6)) în anul 2005 pe un lot de 827 şcolari din Buzău folosid criteriile DSM-IV raportează o prevalenţă de 11,97%.

Cazurile studiate de noi au provenit majoritatea din mediul urban - 66% faţă de 34% din mediul rural (fig. 2). Această distribuţie ar putea fi determinată de posibilitaţile de acces la asistenţa medicală specializată mai mare în mediul urban decât în rural precum şi de supravegherea şi observarea comportamentului copiilor de către părinţi mai atentă în mediul urban.

Cele mai multe din cazurile studiate au fost de sex masculin (70%) faţă de sexul feminin (30%) (fig. 3), confirmând în studiul nostru datele din literatură care arată că băieţii prezintă mai frecvent aceste tulburări.

Astfel studiul ADORE - un studiu prospectiv, educaţional în ADHD efectuat pe o durată de 2 ani în unele ţări din Europa a prezentat o frecvenţă a sindromului ADHD mult mai mare la băieţi faţă de fete (12).

Repartiţia cazurilor luate în studiu pe

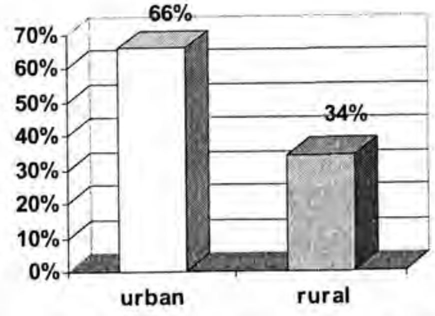


Fig. 2. Repartiţia cazurilor după mediul de viaţă

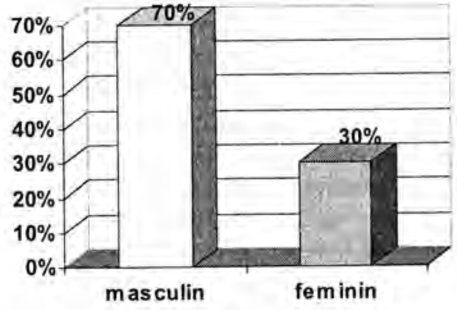


Fig. 3. Repartiţia cazurilor după sex

TABELUL I

Vârsta cazurilor studiate

vârsta	**0-3 ani**		**3-6 ani**		**6-12 ani**		**12-18 ani**	
nr.cazuri	9	17,6%	21	41,2%	12	23,5%	9	17,6%

TABELUL II

Simptomatologia dominantă pe etape de vârstă

simptome / **vârsta**	**0-3 ani**	**3-6 ani**	**6-12 ani**	**12-18 ani**
Hiperkinezie	+	+	+	+
Deficit de atenţie		+		
Impulsivitate			+	
Deficit de integrare şcolară şi socială			+	
Abandon şcolar			+	
Irascibilitate				+
Labilitate emoţională				+
Consum de droguri				+

grupe de vârstă a arătat (tab. I) predominenţa acestor manifestări la vârstă preşcolară: 0-3 ani – 9 cazuri, 3-6 ani – 21 cazuri şi tendinţa de scădere a frecvenţei odată cu înaintarea în vârstă: 6-12 ani – 12 cazuri şi 12-18 ani – 9 cazuri.

Simtomatologia dominantă a variat în funcţie de diferite etape de vârstă (tab. II): hiperkinezia a fost prezentă la toate vârstele, deficitul de atenţie a dominat la vârsta de 3-6 ani, hiperkinezia, impulsivitatea, deficitul de integrare şcolară şi socială, abandonul şcolar au caracterizat vârsta de 6-12 ani în timp ce hiperkinezia, irascibilitatea, labilitatea emoţională şi consumul de droguri s-au întâlnit frecvent la vârsta de 12-18 ani.

Comorbidităţile definite de unii autori (13,14) ca fiind 2 tulburări separate, nelegate etiologic dar de alţi autori ca fiind vorba de o etiologie comună care duce la 2 tulburări diferite sau de o tulburare ce conduce la existenţa alteia sunt foarte frecvente la copiii cu ADHD (15). În studiul nostru comorbidităţile medicale au fost reprezentate de: sechele de rahitism – 5 cazuri (10%), malformaţii congenitale de cord – 2 cazuri (4%), strabism – 7 cazuri (13,7%). Comorbidităţile psihiatrice au fost reprezentate de: crize de afect – 8 cazuri (15,7%), mai frecvente la vârsta de 3-6 ani, retard psihic şi de limbaj – 17 cazuri (33,3%), nevroză motorie – 9 cazuri (17,6%), tulburări nevrotice (alopecie, enurezis) – 17 cazuri (33,3%), sindroame epileptice – 6 cazuri (11,8%), elemente autiste – 13 cazuri (25,5%).

Copii cu ADHD provin în majoritatea cazurilor din familii cu conflicte parentale, consumatoare de alcool, cu probleme economice, psihologice sau sociale. În studiul nostru astfel de situaţii au fost întâlnite în 40% din cazuri. Însăşi prezenţa într-o familie a unui copil cu ADHD prin comportamentul lui dificil de controlat poate constitui un factor de risc pentru izolare socială şi conflicte familiale (9).

Examenele paraclinice în cazul copiilor cu ADHD sunt în mod obişnuit în limite normale. Electroencefalograma efectuată la cele 51 cazuri a arătat un traseu iritativ difuz (fără semnificaţie patologică) la 46 cazuri (90%) şi un traseu normal în 5 cazuri (10%).

CONCLUZII

1. Prevalenţa ADHD prezintă valori foarte variate în literatură existând o tendinţă de creştere a prevalenţei datorită: lărgirii criteriilor diagnostice în DSM IV, îmbunătăţirii cunoştinţelor despre această boală a neuropsihiatrilor dar şi a medicilor de familie, şi a pediatrilor; recunoaşterii existenţei unui comportament patologic al copilului de către părinţi; a modificărilor în practica educaţională. În studiul nostru prevalenţa de 1,9% este aparent mai mică decât cele mai multe valori semnalate în literatură datorită lotului studiat alcătuit din copii cu patologie neuropsihiatrică selectată dar şi din copii cu patologie generală.

2. Existenţa în 40% din cazurile studiate a problemelor familiale (conjugopatii, părinţi cu probleme psihice, consum de alcool, etc.) dovedeşte importanţa stabilirii patternului familial în apariţia şi evoluţia sindromului hiperkinetic cu deficit de atenţie.

3. Studiul efectuat atrage atenţia asupra existenţei sidromului hiperkinetic cu deficit de atenţie, a necesităţii unei intervenţii multidisciplinare în scopul diagnosticării corecte şi în timp util a acestui sindrom şi pentru integrarea acestor copii şi adolescenţi în viaţa familială, şcolară şi socială.

BIBLIOGRAFIE

1. *** American Psychiatric Association. *Manual de diagnostic şi statistică a tulburărilor mentale*. ediţia a IV-a revizuită – DSM-IV-TR 2000. Bucureşti: Ed. Asociaţia Psihiatrilor Liberi din România, 2003.
2. Still GF. Some abnormal psychical conditions in children; the Goulstonian lectures. *Lancet* 1902; 1: 1008-1012, 1077-1082, 1163-1168.
3. Clements SD, Peters JE. Minimal Brain Dysfunction in school-aged child: Diagnosis and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1962; 6: 185-190.
4. Safer DJ. Are stimulants overprescribed for youth with ADHD? *Ann Clin Psychiatry* 2000; 12: 55-61.
5. Kendall J, Hatton D, Beckett A, Leo M. Children's accounts of Attentions-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Adv Nurs Science* 2003; 26: 114-130.
6. Dobrescu I. *Copilul neascultător, agitat şi neatent*. Bucureşti: Ed. Infomedica, 2005.
7. Schachar R, Tannock R. Test of four hypotheses for the comorbidity of attention-deficit hyperactivity disorder and conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 1385-1400.
8. Danckaerts M, Taylor E. The epidemiology of childhood hyperactivity. In: Verhulst FC, Koot HM editor. *The Epidemiology of Child and Adolescent Psychopathology*. Oxford: Oxford University Press, 1995.
9. Schachar R, Tannock R. Syndromes of hyperactivity and attention deficit. In: Rutter M, Taylor E editors. *Child and Adolescent Psychiatry*. Blackwell Sciance Ltd, 2002, 399-418.
10. Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J. European clinical guidelines for hyperkynetic disorder – first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13 (suppl 1): 7-30.
11. Grigoroiu-Şerbănescu M, Christodorescu D, Canttili L, Nedelcu JL. Epidemiologia tulburărilor psihice şi neurologice la copii şi adolescenţi în România (Proiectul Centaur). *Rev Rom Psihiatrie*; III (1-2).
12. Rowland AS, Umbach DM, Catoe KE, Stallone L. Studying the epidemiology of attention-deficit hyperactivity disorder: Screening method and pilot results. *Can J Psyhiatry* 2001; 46: 931-940.
13. Gillberg C. Perceptual, motor and attentional deficits in Swedish primary school children. Some child psychiatric aspects. *J Child Psychol Psychiatry* 1983; 24 (77): 403.
14. Gillberg C. Emerging evidence that AD/HD and DCD interact multiplicatively. *Child Adolesc Mental Healt* 2003; 8: 117.
15. Jensen PS, Martin D, Cantwell DP. Comorbidity in ADHD: implications for research, practice and DSM-IV. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1065-1079.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

INFECŢIA CU VIRUSUL VARICELO-ZOSTERIAN ASPECTE CLINICE EXTREME

Carmen Maniciuc, Carmen Dorobăţ, M. Hurmuzache, Doina Mihalache, V. Luca
Universitatea de Medicină "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Boli Infecţioase Iaşi

VARICELLA-ZOSTER INFECTION - EXTREME CLINICAL ASPECTS (Abstract): Infections with the varicella-zoster (VZ) virus are a constant of our everyday practice. The aim of the present study is that of underlining unusual aspects of the infection with the VZ virus - primary infection in adults and herpes zoster in children. If varicella, or chickenpox, has been traditionally considered a childhood disease, nowadays, an increased number of adults are affected by primary infections. On the contrary, more and more children present the secondary form of the infection, which appears as herpes zoster, a disease usually diagnosed in adults. **Material and methods**: We studied the observation papers of adult patients with varicella, hospitalized in our clinic during 2004-2005 and we analyzed the herpes zoster manifestations in non-HIV children, diagnosed with the disease during the same period of time. **Results**: During 2004-2005, 34 adult patients were diagnosed with varicella, while 10 children presented herpes zoster. 16 of the adults with varicella were 25-34 years old. One of the children with herpes zoster was less than one year old. All the adults with varicella were treated with acyclovir; in 14 cases, the therapy was supplemented with rifampicin. All the children with herpes zoster came from rural areas. The pathology that determined the decrease of general immunity was represented by neoplasia (3 cases), malnutrition and rickets (2 cases), associated infectious pathologies - bronchopneumonia (3 cases). **Conclusions**: Varicella in adults has an increased incidence, which is underestimated, in our opinion. Its loud clinical manifestations impose the therapy with acyclovir. Herpes zoster in children reveals significant subsidiary pathologies and a depressed immune system that impose special medical care and many days of hospitalization. **Key words**: VARICELLA, HERPES-ZOSTER, VARICELLA-ZOSTER VIRUS, INFECTION

Infecţia cu virusul varicela - zoster (VZ) este frecventă în patologia infecţioasă (1,2). Studiul nostru îşi propune evidenţierea unor aspecte mai puţin obişnuite - primo infecţia la adult - varicela - şi herpes-zoster la copil. Dacă varicela este o boală numită clasic „a copilăriei", în ultima perioadă, am constatat, ca şi în cazul altor boli (cum este hepatita virală, de exemplu), o deplasare a morbidităţii spre vârsta adultului. Apariţia herpes-zoster la copil, la scurt interval după primo infecţie, este o altă realitate clinică, cel mai adesea favorizată de scăderea imunităţii din motive variabile (carenţiale, infecţioase).

MATERIAL ŞI METODĂ

În studiu nu au fost incluşi pacienţii infectaţi HIV. S-au analizat retrospectiv cazurile copiilor cu herpes zoster non-HIV, internaţi în Clinica de Boli Infecţioase Iaşi, în perioada 2004-2005, subliniindu-se importanţa comorbidităţilor predispozante. În cazul varicelei, studiul s-a bazat pe analiza foilor de observaţie ale pacienţilor adulţi diagnosticaţi cu această afecţiune non-HIV,

luându-se în calcul caracteristici precum vârsta, mediul de provenienţă, totalitatea aspectelor clinice şi paraclinice şi ale celor terapeutice.

VARICELA LA ADULŢI

În această parte a lucrării vom arăta că în cazul varicelei, ca şi a altor boli denumite „clasic" ale copilăriei, morbiditatea se deplasează, constant, spre vârsta adultului (3, 4). În cursul anului 2004, s-au internat în clinica noastră un număr de 24 de adulţi cu varicelă, în timp ce în 2005, numărul acestora a scăzut la 10. Cei mai mulţi dintre pacienţi au fost incluşi în grupa de vârstă 25-34 de ani (16 cazuri). Vârsta maximă la care s-a înregistrat apariţia primo infecţiei a fost 58 de ani (fig. 1). Majoritatea pacienţilor proveneau din mediul rural (24 de cazuri) şi erau de sex masculin (25 de cazuri) (fig. 2). Din totalul celor 91 de cazuri de varicelă, internate în clinica noastră în cursul anului 2004, peste 25 % au fost reprezentate de pacienţi adulţi (24 de cazuri). În 2005, numărul adulţilor diagnosticaţi cu varicelă a reprezentat aproape o treime din total (10 din 36 de cazuri înregistrate) (fig. 3).

La toţi pacienţii s-a înregistrat o stare de curbatură importantă, febră peste 38°C, erupţie evidentă, cu elemente multiple, pruriginoase, cu atingere importantă a mucoaselor, însoţită de disconfort marcat. Toţi pacienţii au primit terapia cu aciclovir, iar în 14 cazuri s-a adăugat şi rifampicina pentru profilaxia sau terapia infecţiei supraadăugate (fig. 4). Durata medie a spitalizării a fost 8,2 zile.

HERPES ZOSTER LA COPIL

Dacă în cazul varicelei, am constatat o deplasare a morbidităţii spre vârsta adultului, în cazul herpes-zoster asistăm la fenomenul invers (5,6). În total, în anul 2004,

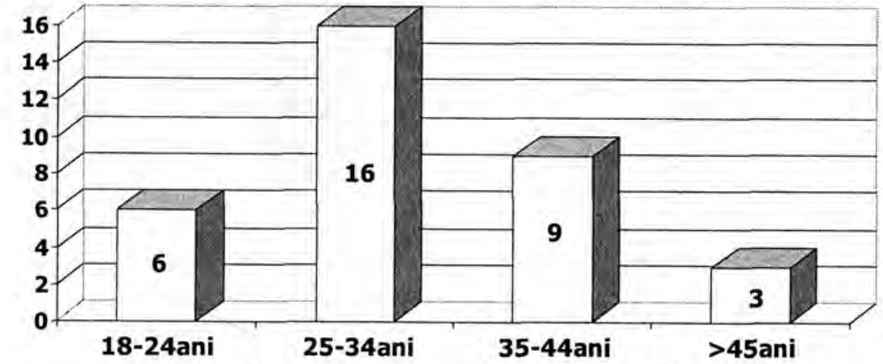


Fig. 1. Repartiţia cazurilor după grupa de vârstă a adulţilor cu varicelă.

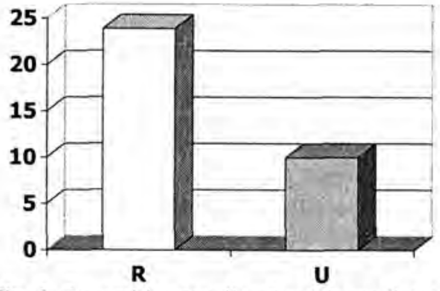


Fig. 2. Repartiţia cazurilor după de mediul de provenienţă

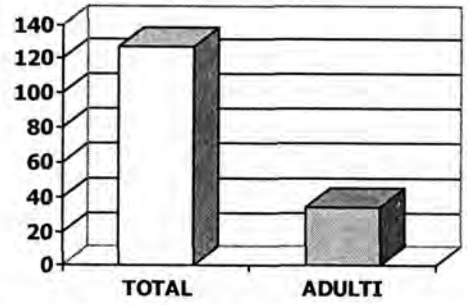


Fig. 3. Ponderea adulţilor din numărul total de cazuri

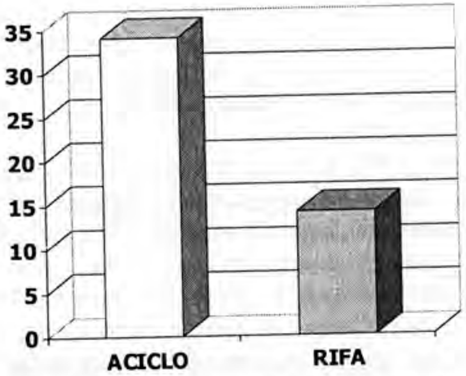


Fig. 4. Terapia pacienţilor adulţi cu varicelă

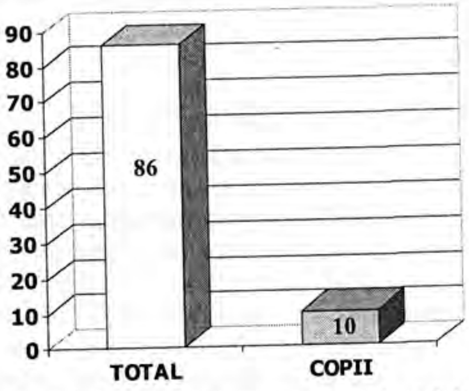


Fig. 5. Ponderea copiilor din numărul total de cazuri

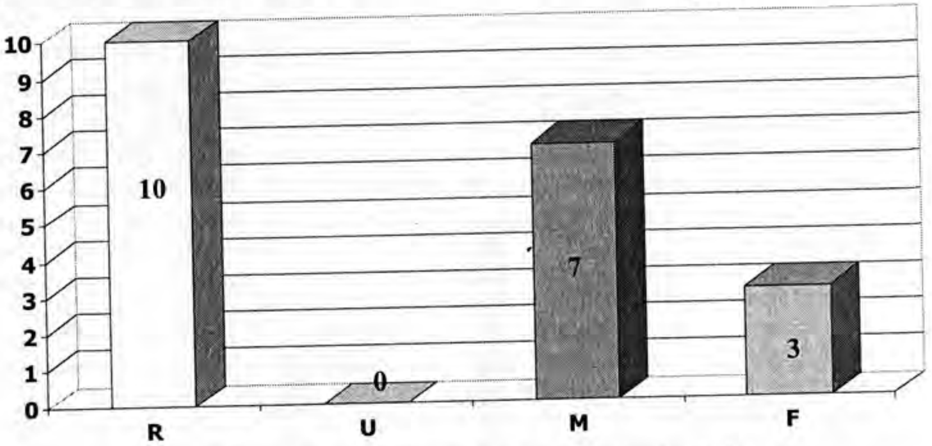


Fig. 6. Repartiţia cazurilor după mediul de provenienţă şi sexe

în Clinica de Boli Infecţioase Iaşi au fost spitalizaţi 45 de pacienţi cu herpes zoster, din care 6 au fost copii. În 2005, din totalul de 41 de cazuri înregistrate, 4 au fost copii (fig. 5). Toţi pacienţii proveneau din mediul rural, iar majoritatea erau de sex masculin - 7 cazuri (fig. 6).

Toţi copiii aveau vârsta sub trei ani şi o stare biologică precară. În cazul tuturor pacienţilor, localizarea a fost intercostală, iar clinica a fost dominată de simptomatologia bolii de bază. Probele biologice au evidenţiat anemie hipocromă la toţi copiii. Patologia subjacentă, care a determinat scăderea imunităţii generale, cu favorizarea herpes zoster, a fost reprezentată de neoplazii în 3 cazuri, malnutriţie şi rahitism în 2 cazuri şi de patologia infecţioasă asociată şi repetitivă (bronhopneumonie) în 3 cazuri (fig. 7). Evoluţia sub terapia cu aciclovir a fost lent favorabilă, cu un număr mare de zile de spitalizare, peste 14, cu terapie antibiotică (rifampicină şi beta-lactamine) şi pentru bolile asociate.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Varicela este o entitate clinică întâlnită din ce în ce mai frecvent la adult, în peste 25 % din cazuri. Considerăm că numărul real este subevaluat, deoarece nu este o boală cu declarare obligatorie, mulţi pacienţi fiind trataţi la domiciliu. În general,

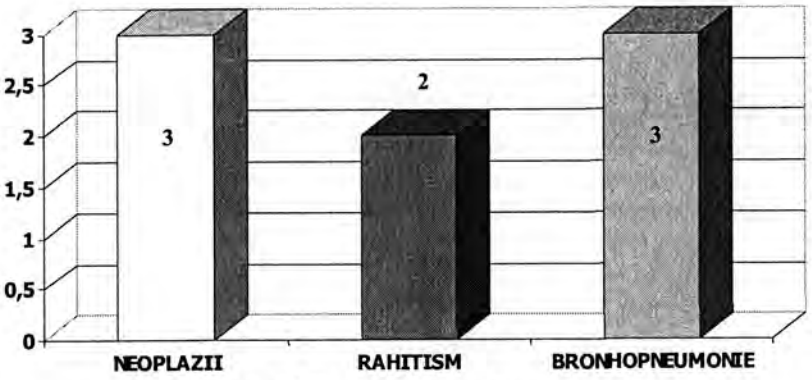


Fig. 7. Comorbidităţi predispozante

în cazul adulţilor, semnele clinice sunt mult mai zgomotoase decât la copil, fiind necesar un număr mai mare de zile de spitalizare şi o terapie mai agresivă. Ca şi în cazul altor boli numite "clasic" ale copilăriei, şi în cazul varicelei se observă o deplasare spre vârsta adultă. Pe de altă parte, celălalt aspect clinic extrem al infecţiei cu virusul VZ, herpes zoster al copilului, este semnul unei patologii grave subjacente, cu deprimarea imunităţii generale, patologie ce impune îngrijiri medicale deosebite şi un număr mare de zile de spitalizare. Boala a fost evidenţiată în 10 cazuri în anii 2004-2005, la pacienţi neinfectaţi cu HIV. Toţi copiii au avut vârste sub trei ani şi o stare biologică precară, determinată de anemie, rahitism, malnutriţie, alături de comorbidităţi importante. Terapia a necesitat măsuri complexe şi antibioticoterapie, cu o perioadă de spitalizare ce a depăşit 14 zile, date care se regăsesc şi în literatura de specialitate (7).

CONCLUZII

Infecţia cu virusul varicelo-zosterian este frecventă în populaţia generală, cu manifestări asupra cărora am dorit să atragem atenţia: varicela la adult şi herpes zoster la copil în condiţiile de deficit imun prin comorbidităţi importante asociate.

Considerăm că expunerea şi acestui punct de vedere va fi un instrument util pentru toţi practicienii: medici de familie, specialişti dermatologi, pediatri, infecţionişti.

BIBLIOGRAFIE

1. Chiotan M. *Boli infecţioase*. Bucureşti: Ed. Naţional, 1999.
2. Dorobăţ CM. *Boli infecţioase pentru studenţii facultăţilor de stomatologie şi medici stomatologi*. Iaşi: Ed. Tehnopress, 2001.
3. Mihalache D, Azoicăi D. *Herpesvirusuri*. Iaşi: Ed. Ceres, 2000.
4. Mihalache D, Azoicăi D. *Patologia infecţiilor mereu în actualitate*. Iaşi: Ed. Gh. Asachi, 2000.
5. Drăgan M. *Actualităţi în boli infecţioase*. Ed. Viaţa Medicală Românească, 1998.
6. Huzushima N. Clinical manifestations of primary herpes simplex virus type 1 infection in a closed community. *Pediatrics* 1991; 87 (2): 152-158.
7. Stover BH, Bratcher DF. Varicella-zoster infection control and prevention. *Am J Infect Control* 1998; 26 (3): 369-381.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE ARTICOLE ORIGINALE

CO-INFECŢIA CU VIRUSURILE HEPATITICE B ŞI D - CAZURI INTERNATE ÎN CLINICA DE BOLI INFECŢIOASE IAŞI (2003-2005)

A. Vâţă[1], M. Hurmuzache[1], Elena Duca[2], Didona Scripcariu[2], D. Florea[1],
Cristina Petrovici[1], D. Butur[3], V. Luca[1]
1 Spitalul Clinic de Boli infecţioase Iaşi
2 Autoritatea de Sănătate Publică Iaşi
Institutul „I. Cantacuzino” Bucureşti
3 Centrul Naţional de Referinţă pentru Hepatite virale

THE CO-INFECTION WITH HEPATITIS VIRUS B AND D - CASES ADMITTED IN THE INFECTIOUS DISEASES HOSPITAL FROM IAŞI, ROMANIA (2003 - 2005) (Abstract): Despite the major medical advance, over 350 million people worldwide still have chronic infection with hepatitis B virus and HBV-associated liver disease remains a major cause of morbidity and mortality. 15-50% of patient VHB infected have serological markers for VHD co-infection. We retrospectively studied 252 cases of acute hepatitis B (AHB) admitted in our hospital between 2003 - 2005; 12 of them (4.76%) had a co-infection with hepatitis D virus. Most of the patients were young males with an urban origin. The route of transmission was unknown in 8/12 cases. Abdominal pain was more frequent during the onset of the disease than in AHB ($p<0.05$). A cholestatic pattern was noted in 9 cases. The frequency of severe/fulminant cases was greater then in AHB. The HBsAg was absent in 3 patients, and the HBV-DNA was present at low levels in 3/12 patients tested. Two patients had HBsAg present 6 month later. **Key words**: CO-INFECTION, ACUTE HEPATITIS B, HEPATITIS D VIRUS

Virusul hepatitic D (VHD) este un virus ARN defectiv, asemănător ca structură virusurilor satelite ale plantelor, dependent ca replicare şi patogenie de virusul hepatitic B (VHB).

Răspândirea VHD este universală, ţara noastră, împreună cu sudul Italiei, unele regiuni din Rusia, fiind considerate zone cu prevalenţă crescută ale infecţiei duble (20% printre purtătorii asimptomatici de VHB şi 60% dintre hepatitele cronice B).

Suprainfecţia cu virus D agravează statusul infecţiei B, iar infecţia simultană cu ambele virusuri, de cele mai multe ori cu o evoluţie autolimitantă, poate conduce la forme grave de boală.

Scopul studiului a fost evidenţierea incidenţei co-infecţiei B+D, compararea caracteristicilor clinice şi paraclinice şi a evoluţiei acesteia cu lotul de hepatite acute cu monoinfecţie B internate în aceeaşi perioadă.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am studiat retroprospectiv, cazurile de co-infecţie cu virusurile hepatitice B şi D internate în Spitalul clinic de Boli infecţioase "Sfânta Parascheva" Iaşi în perioada 2003-2005.

Lotul martor a fost constituit din cazurile de hepatită acută B, internate în aceeaşi perioadă faţă de care au fost comparate caracteristicile epidemiologice, clinice şi paraclinice ale pacienţilor cu infecţie dublă.

Diagnosticul etiologic de co-infecţie B+D s-a stabilit în prezenţa anticorpilor IgM anti-HBc şi a markerilor de infecţie VHD (AgVHD, anticorpi IgM antiVHD sau anticorpi totali antiVHD). Investigaţiile serologice au fost efectuate în laboratorul Spitalului nostru, în cel al Agenţiei de Sănătate Publică Iaşi şi la Institutul Cantacuzino Bucureşti (Centrul Naţional de Referinţă pentru Hepatite virale).

Pacienţii au fost urmăriţi în perioada acută a bolii şi la una, trei şi 6 luni după externare.

REZULTATE

Din cei 252 de bolnavi cu hepatita acută B studiaţi, 12 au avut co-infecţie B+D (4,76%).

Repartiţia pacienţilor pe sexe relevă o predominenţă a sexului masculin (8/12 cazuri), fără diferenţe semnificative faţă de HAB (57.1%, $p>0,5$). Majoritatea pacienţilor coinfectaţi proveneau din mediul urban (7/12), procent care creşte dacă luăm în consideraţie locul probabil de achiziţie a infecţiei (9/12).

Majoritatea bolnavilor coinfectaţi au fost adulţi tineri, cu o mediană de 23 de ani, 6/12 având vârste cuprinse între 14 şi 28 de ani. O situaţie asemănătoare se întâlneşte în cazul HAB, în care vârsta medie este uşor mai scăzută (21,4 ani), fără a exista diferenţe semnificativ statistice între cele două grupuri ($p>0,5$) (fig. 1).

Calea şi modul probabil de transmitere a infecţiei au putut fi bănuite în doar 4/12 cazuri la care au existat manevre cu risc în antecedentele personale recente: un pacient suferise o intervenţie chirurgicală în urmă cu 2 luni, altul se afla de mai mulţi ani în program de hemodializă, un alt bolnav provenea din familie cu membri infectaţi B+D, iar o a patra pacientă împărţea trusa de manichiură cu întreg cercul de prietene.

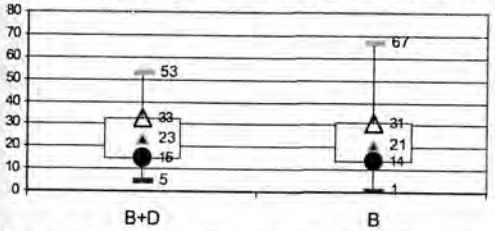


Fig. 1. Distribuţia vârstelor celor două loturi de pacienţi

Debutul bolii a fost în general insidios (9/12 cazuri), predominând manifestările neuro-vegetative şi cele digestive prezente la majoritatea pacienţilor. Durerile în hipocondrul drept au fost mai frecvent întâlnite şi au avut o durată mai lungă decât în hepatita acută cu virus B (5/12 cazuri faţă de 18% în HAB, $p<0,05$).

Durata perioadei preicterice a variat între 4 şi 12 zile (medie 6,1 zile), neexistând diferenţe semnificative faţă de HAB.

La internare, 10/12 pacienţi erau icterici, 11/12 cu hepatomegalie, la 2 dintre ei asociindu-se splenomegalie de gradul I.

Dintre cele 12 cazuri, unul a fost anicteric (bilirubina totală nu a depăşit 15 mg/l), 6 au avut forme medii (bilirubina totală între 35-105 mg/l), iar restul de 5 pacienţi, forme severe de boală (bilirubina totală între 151-300 mg/l)

Valoarea medie a bilirubinemiei maxime a fost de 127,55 mg/l. Comparativ cu HAB se observă un procent mai ridicat de forme severe (41,6% versus 30,1%, $p<0,02$) şi o diferenţă semnificativă a bilirubinemiei medii, care în HAB a fost de 86,3 g/l.

Durata perioadei icterice a fost doar în 3 cazuri mai mică de 14 zile.

La patru pacienţi durata icterului a fost de peste 30 de zile (36, 40, 56 şi respectiv 60 de zile), aceştia încadrându-se în cadrul formelor colestatice de boală.

Valorile maxime ale ALAT au variat între de 10 ori valoare normală şi de 96,5 ori valoarea normală, cu o medie de 48,5 x VN. Valoarea cea mai crescută - de 3750 UI/l - a fost prezentă la forma fulminantă de hepatită care s-a soldat cu decesul pacientei.

Evoluţia citolizei hepatice în perioada de stare a bolii a avut un aspect bifazic în 4/12 cazuri (33,3% faţă de 10,2% din HAB, $p<0,05$).

Diagnosticul etiologic de co-infecţie B+D s-a afirmat în prezenţa anticorpilor IgM antiHBc, prezenţi la toţi pacienţii incluşi în

TABELUL I

Markeri virali la pacienţii studiaţi

Pacient	IgM HBc	AgHBs	AgHBe	AcHBe	AgVHD	IgM VHD	Totali VHD	ADN-VHB (copii/ml)
1	+	+			+	-	-	
2	+	+			+	-		
3	+	+			+	-		
4	+	+	-	+	-	+	-	5200
5	+	-	-	+	-	+	-	
6	+	+	-	+	-	+		4300
7	+	+			-	+	-	
8	+	+			-	-	+	
9	+	+	-	+	+	+	+	21200
10	+	+			-	+	-	
11	+	-			+	-		
12	+	-			+	+		

studiu şi a markerilor de infecţie cu VHD: Ag VHD în 4 cazuri, AgVHD şi anticorpi IgM anti VHD în 2 cazuri, anticorpi IgM anti-VHD 5 cazuri şi un caz doar cu anticorpi totali antiVHD (tab. I).

La doi pacienţi s-a cuantificat nivelul viremiei VHB la 14 zile de la apariţia icterului, amândoi având valori scăzute ale ADN-ului viral circulant (5200 respectiv 4300 copii/ml). Ambii erau AgHBe negativi în momentul testării şi valori ale TGP de peste 40 de ori peste valoarea normală.

Din punct de vedere al gravităţii au fost: o formă uşoară, 4 forme medii, 3 forme severe (indice Quick < 30%, fenomene hemoragipare prezente, bilirubină >150 mg/l) şi o formă fulminantă de boală.

Leucograma efectuată la internare la toţi pacienţii a arătat un număr normal de leucocite (5800-8700/mm^3) cu un procent crescut de celule mononucleare (limfocite şi monocite) în 5 cazuri (42-68%). Acest sindrom mononucleozic hematologic a fost prezent la toate formele severe de boală, inclusiv în forma fulminantă.

Două din formele prelungite de boală şi un pacient cu formă medie au păstrat la 6 luni de la episodul acut AgHBs şi valori uşor crescute ale transaminazelor putând fi incluşi în categoria hepatitelor cronice B+D. Doi pacienţi nu s-au prezentat la controlul de la 6 luni.

DISCUŢII

Contrar trendului descendent al incidenţe infecţiei cu VHD, conform datelor actuale ale Organizaţiei mondiale a sănătăţii şi a celor preluate de la CDC, România este inclusă printre ţările cu o prevalenţă crescută a acesteia (1). Deşi studiile referitoare la infecţia cronică cu VHD în ţara noastră sunt mai numeroase (1,2) şi confirmă opiniile experţilor internaţionali (prevalenţa VHD la purtătorii AgHBs între 37,9 şi 83,3%), datele referitoare la co-infecţia B+D sunt limitate.

Studiul nostru a identificat 12 co-infecţii B+D din 252 pacienţi cu HAB testaţi ceea ce corespunde la o incidenţă de 4,76%.

Modul de transmitere al infecţiei a putut fi suspectat în 33% din cazuri, în lotul nostru neexistând utilizatori de droguri intravenoase.

Modul de debut şi simptomele din perioada de stare a bolii au fost asemănătoare cu cele întâlnite în HAB, cu excepţia prezenţei mai frecvente a sindromului dureros abdominal în coinfecţia B+D.

Cinci pacienţi au avut niveluri ale bilirubinei de peste 151 mg/l, iar la 4 dintre ei icterul a persistat mai mult de 30 de zile. Acest aspect de colestază intensă sau prelungită a fost evidenţiat şi de alţi autori în co-infecţia B+D (6).

Nu au existat diferenţe semnificative între valorile medii ale ALAT între HAB şi pacienţii coinfectaţi B+D, iar evoluţia bifazică a acestora a fost întâlnită într-un procent de 33,3%, mai mare decât în monoinfecţia cu virus B (10,2%) dar mai scăzut decât cel citat în literatură (63%) (6,7).

Frecvent, replicarea VHD induce diminuarea producţiei şi exprimării serice a Ag HBs. Acesta poate fi indetectabil în timpul fazei acute a co-infecţiei şi uneori câteva luni după aceea. În studiul nostru, AgHBs a fost negativ în timpul fazei acute la 3/12 pacienţi, depăşind procentul de 10% citat de alţi autori (8). Se impune astfel cercetarea markerilor unei infecţii cu VHD, la toate hepatitele acute B AgHBs negative pentru a evita erorile de diagnostic.

Diagnosticul co-infecţiei B+D se bazează pe identificarea unui titru crescut de anticorpi anti-HBc de tip IgM (= infecţie recentă cu VHB) şi a antigenului D şi/sau a anticorpilor anti-D (ELISA).

Anticorpii anti-D de tip IgM apar după 2-5 săptămâni de boală; persistă 1-2 săptămâni. Uneori anticorpii anti-D de tip IgM sunt singurii martori ai coinfecţiei (9,10), fapt întâlnit de noi la 5/12 cazuri. AgD este rapid mascat de anticorpii specifici (IgM sau IgG), în studiul nostru fiind absent în 50% din cazuri.

Este general acceptat că prezenţa VHD duce la o scădere a replicării VHB (5), fapt confirmat şi de valorile scăzute ale ADN-VHB identificate la cei 3 pacienţi testaţi.

În zonele endemice, co-infecţia B+D a fost asociată cu o incidenţă crescută a formelor severe/fulminante de boală (4). Acest fapt este confirmat şi de studiul de faţă în care 3/12 cazuri au fost severe şi un caz a avut o evoluţie fulminantă, letală. Incidenţa hepatitei fulminante B+D a fost de 8,3%, faţă de 2,09% în HAB.

Deşi majoritatea autorilor nu conferă co-infecţiei B+D un risc crescut pentru cronicizare (3), în studiul nostru cronicizarea a fost crescută la aceşti pacienţi - 2/12 cazuri comparativ cu 3,2% din cazuri în grupul HAB.

Numărul crescut de infecţii cronice cu virus B+D din ţara noastră comparativ cu procentul redus de co-infecţii D în hepatita acută B simptomatică ar putea fi explicat prin incidenţa crescută a suprainfecţiei D a hepatitelor cronice B sau printr-un procent crescut de co-infecţii B+D subclinice, nediagnosticate.

CONCLUZII

- co-infecţia B+D a fost identificată la 12 din cei 252 pacienţi cu hepatită acută B testaţi (4,76%).
- evoluţia bifazică a ALAT a fost evidenţiată în 33.3% din cazurile cu co-infecţie B+D faţă de 10,2% în HAB.
- forma colestatică, prelungită (5/12) şi cea severă/fulminantă (4/12) de boală a fost mai frecventă decât în HAB.
- inhibiţia replicării VHB de către VHD a fost evidenţiată prin valorile mici ale ADN-VHD la cei 3 pacienţi testaţi şi prin lipsa AgHBs în faza acută la 3/12 bolnavi.
- pentru diagnosticul co-infecţiei B+D este necesară testarea concomitentă pentru mai mulţi markeri VHD (AgD, anticorpi IgM şi sau totali antiVHD).

BIBLIOGRAFIE

1. Grigorescu M, Pascu O, Acalovschi M, Radu C. What is the real prevalence of the D virus infection in chronic hepatitis and liver cirrhosis in Romania? *Rom J Gastroenterol* 2003; 12: 179-182.

2. Tapalagă D, Forzani B, Hele C, Paravacini O, Ponzetto A, Theilmann L. Prevalence of the hepatitis delta virus in Romania. *Hepatogastroenterol* 1986 ; 33 : 238-239.
3. Farci P. Delta hepatitis : An update. *EASL* International Consensus Conference on Hepatitis , 2002, Geneva.
4. Smedile A, Farci P, Verme G et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* 1982 ; 30 : 945-947.
5. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In : *Mandell, Bennett, Dolin's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. 2000, 1652-1685.
6. Castro Iglesias A, Pedreira JD, Rodriguez Lozano J, Sanchez Mozo MP, Alonso C, Amigo Fernandez EJ. Comparative study on the clinico-serologic course of acute hepatitis B and hepatitis B with delta co-infection. *Med Clin* (Barc) 1989 ; 18 (92) : 364-367.
7. Lindh G, Mattsson L, von Sydow M, Weiland O. Acute hepatitis B and hepatitis D co-infection in the Stockholm region in the 1970s and 1980s - a comparison. *Infection* 1990 ; 18 : 357-360.
8. Caredda F, Antinori S, Pastecchia C, Coppin P, Arici C, Fracassetti O. A possible misdiagnosis in patients presenting with acute HBsAg-negative hepatitis : the role of hepatitis delta virus. *Infection* 1988 ; 16 : 358-359.
9. Aragona M, Macagno S, Caredda F et al. Serological response to the hepatitis delta virus in hepatitis D. *Lancet* 1987 ; 28 : 478-480.
10. Shattock AG, Morris M, Kinane K, Fagan C. The serology of delta hepatitis and the detection of IgM anti-HD by EIA using serum derived delta antigen. *J Virol Methods* 1989 ; 23 : 233-240.

NOUTĂŢI

AR PUTEA CITRATUL SĂ PREVINĂ NEFROCALCINOZA LA PREMATURI ?

Nefrocalcinoza (NC) survine frecvent la nou născuţii prematuri. Valoarea mare a raportului calciu urinar/citrat urinar este unul dintre factorii care contribuie la apariţia NC. Suplimentarea cu citrat are un rol benefic în terapia profilactică a formării calculilor la copii şi adulţi. Un grup de autori olandezi prezintă un studiu pe un trial controlat, randomizat, asupra rolului citratului asupra formării NC la prematuri cu vârsta gestaţională < 32 săptămâni. A fost luat în studiu un număr de 38 nou născuţi cu vârsta gestaţională medie de 29,8 săptămâni (DS 1,6), cu greutatea medie la naştere de 1,300 g (DS 351) au fost trataţi cu citrat de sodiu (0,52 mmol/kg/zi în 4 prize) din ziua a 8-a până la termen şi 36 prematuri cu vârsta gestaţională medie de 29,6 săptămâni (DS 1,6), şi greutatea medie la naştere de 1,282 g (DS 256) care nu au fost trataţi. Au fost determinate valorile urinare ale calciului, creatininei, citratului şi pH-ului în zilele 7, 14, 21, 28 şi la termen. La termen s-a practicat şi ecografia renală. Raportul citrat urinar/creatinină urinară şi pH-ul urinar au fost semnificativ mai mari şi raportul calciu urinar/citrat urinar a fost semnificativ mai mic la grupul tratat cu citrat în zilele 14, 21 şi 28, comparativ cu grupul de control ($p < 0,05$). Nu au fost semnalate complicaţii ale tratamentului cu citrat. Diferenţa incidenţei NC între grupul prematurilor trataţi cu citrat (34%) şi a celor netrataţi (44%) a fost nesemnificativă - $p = 0,37$. Tratamentul cu citrat de sodiu 0,52 mmol/kg/zi este sigur dar nu previne NC. Este necesar ca studii ulterioare să precizeze dacă doze mai mari de citrat sunt capabile să prevină apariţia NC la prematuri (Schell-Feith EA, Moerdijk A, van Zwieten PHT et al. Does citrate prevent nephrocalcinosis in preterm neonates? *Pediatr Nephrol* 2006 ; 21 (12) : 1830-1836).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

RELAŢII ETIOPATOGENICE ÎNTRE PATOLOGIA ORL ŞI FUMAT

C. Mârţu[1], Luminiţa Rădulescu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
1. Facultatea de Medicină
2. Facultatea de Medicină Dentară
Clinica ORL

ETIOPATHOGENICAL RELATIONSHIP BETWEEN ENT PATHOLOGY AND TABACCO SMOKE (Abstract) : The upper aerodigestive tract is the first compartment of the human body that takes contact with the harmful components of the tobacco smoke. The passage of the smoke, whether in an active or even passive smoker determines some alterations in the ENT area, which is directly exposed to the harmful action of the tobacco smoke. In this study we intend to analyze the relations between the ENT pathology exemplified at all levels (nasal, laryngeal, ear) and the tobacco smoke. Based on some studies, this paper describes the alterations that occur at the level of the nasal fossae, oral cavity, larynx and pharynx, and also at the level of the ear. The article analyses the relationship between these alterations and the determined pathology. Based on the statistic studies, we relate the active and passive smoke with the possibility of the development of neoplasia in some organs of the ENT area. In conclusion we insist on the necessity that the medical publications as well as the mass media to incriminate smoking as the most relevant risk factor in the development of cancer in the upper mentioned organs, in the twenty first century where tobacco is considered a worldwide epidemic. **Key words** : TOBACCO, ENT, CANCER

Industria tutunului are o lungă istorie de campanii publicitare de promovare a fumatului care au vizat iniţial în special bărbaţii. Ulterior s-a promovat ideea că fumatul ar fi un mijloc de control al greutăţii, astfel ţintindu-se grupuri de consumatori de sex feminin. În cele din urmă campaniile publicitare au ajuns să cuprindă o gamă cât mai largă de vârstă, fiind adresate ambelor sexe. Adolescenţii sunt foarte susceptibili la publicitatea pentru fumat şi, ca urmare, mărcile de ţigări apreciate de către tineri au şi o mai bună publicitate în magazinele frecventate de către aceştia.

Companiile de ţigări şi-au orientat strategia de marketing şi asupra grupurilor care fumează ţigări slabe, cu un conţinut scăzut de gudron. În SUA cantităţile de nicotină, gudron şi monoxid de carbon au fost stabilite printr-un protocol de testare mecanizat. Aceste determinări nu iau în calcul modul în care fumătorii obţin cantitatea de nicotină din ţigări. Pentru a îşi satisface nevoia de nicotină fumătorii de ţigări sărace în nicotină şi gudron tind sa inspire mai adânc, pe o perioada mai lungă de timp şi să blocheze orificiile de ventilaţie din structura filtrului ţigării. Studii recente sugerează ca percepţia fumătorilor asupra cantităţii de gudron este indusă în eroare de termenii folosiţi de companiile producătoare de ţigări, cum ar fi „Light" şi „Super-Light".

Cu toţii cunoaştem modalităţile sub care este folosit tutunul : sub forma de ţigări, ţigarete, trabuce, tutun pentru pipă sau ţigări făcute manual. Ţigările conţin cantităţi diferite de gudron, nicotine şi nitrosamine în funcţie de tipul plantei folosite, aditivii care se utilizează în timpul fabricării şi de metoda de ardere. Acestea sunt formele de consum cele mai utilizate în multe din ţările în curs de dezvoltare. Impunerea reglementărilor guvernamentale cu privire la campaniile publicitare, restricţiile cu privire la fumatul în locurile publice şi în mijloacele de transport în comun, şi conştientizarea individuală a pericolului fumatului în ţările dezvoltate, au făcut ca fabricanţii de tutun sa îşi mute piaţa de desfacere în ţările aflate în curs de dezvoltare.

O mare cantitate de tutun este consumată fără ardere, prin plasarea în contact cu mucoasa orală sau nazală prin care nicotina este absorbită pentru a-şi exercita efectul farmacologic. Prizatul tutunului sau plasarea în vestibulul bucal este un obicei obişnuit în Scandinavia şi Statele Unite. Tutunul poate fi preparat şi sub formă de pastile şi fulgi pentru a fi mestecat. În ţările în curs de dezvoltare tutunul este folosit în combinaţie cu alte ingredinte (cenuşă, bicarbonat de sodiu, bumbac, frunze de betel etc.) (1,2). Această cale de administrare a tutunului creşte semnificativ riscul de apariţie a carcinomului spinocelular de la nivelul cavităţii orale.

Între persoanele de sex masculin din ţările industrializate fumatul este estimat a fi cauza a 40-45 % din decesele datorate cancerului, cel mai important procentaj revenind cancerului pulmonar (90-95 %) urmat de cancerul oral (peste 85 %), boala pulmonară cronic obstructivă (75%) şi boli cardiovasculare (35%) pentru grupele de vârsta între 35 şi 69 de ani. Luate în ansamblu efectele consumului de tutun, de alcool şi probabil dieta deficitară explică peste 90% din cazurile de cancer localizate la nivelul capului şi gâtului (3). Alcoolul se adaugă la tutun ca fiind un factor de risc aditiv pentru cancerele de căi aerodigestive superioare : este super multiplicativ pentru localizarea orală, multiplicativ pentru laringe şi între aditiv şi multiplicativ pentru esofag. Alcoolul conţine o cantitate mare de calorii fapt ce determină supresia apetitului. Cei care au probleme serioase în privinţa consumului de alcool devin marginalizaţi din punct de vedere social şi se refugiază în consumul de alcool, preferându-l în defavoarea alimentaţiei. Toate acestea contribuie la o dietă inadecvată. Metabolismul este afectat prin apariţia afecţiunilor hepatice şi, ca urmare, apar deficienţe nutriţionale severe.

Căile aerodigestive reprezintă principala poartă prin care organismul comunică direct cu mediul înconjurător. Privind din acest punct de vedere, sfera ORL este, fără îndoială, prima zonă agresată de fumul de ţigară.

Atât pentru fumătorii activi cât şi pentru cei pasivi fumul de ţigară afectează fosele nazale, cavitatea bucală, faringele, laringele şi traheea ajungând apoi în pulmon. Afectarea acestor organe produce leziuni directe sau repercusiuni asupra altor organe.

În fumul de ţigară au fost identificaţi peste 300 de carcinogeni. Aceste substanţe carcinogene interferă cu replicaţia ADN determinând apariţia de leziuni la nivelul tuturor celulelor care se divid, inclusiv la nivelul celulelor sistemului imun. Singh (4) a realizat o hibridizare genomică comparativă pentru a studia aberaţiile genetice într-un grup de 71 de pacienţi cu cancer localizat la nivelul capului şi gâtului, structurat pe baza consumului de alcool şi tutun. S-au observat creşteri de 1p şi amplificarea de 3q semnificative la pacienţii consumatori de tutun şi alcool. Koch (5) a realizat de asemenea multiple analize moleculare pe grupuri de fumători şi nefumători putând demonstra multiple diferenţieri între aceştia : nefumătorii aveau o rată de mutaţie p53 mai scăzută, o rată de infecţie cu HPV crescută şi determină o rată mai mică de pierdere a caracterului heterozigot în multiple locusuri cromosomale.

Trebuie de amintit că s-a observat şi o predispoziţie genetică cu privire la apariţia cancerului la fumători. Cancerul de buză este cunoscut ca având o asociere puternică cu apartenenţă la o anumită familie (6). Într-un studiu al lui Cooper (7) a fost observat un risc relativ crescut (RR - 3,5) de apariţie a neoplaziilor pentru rudele de gradul I şi gemenii diagnosticaţi cu cancer al capului şi gâtului.

Considerăm că, din păcate, nu se acordă încă importanţa cuvenită rolului fumului de ţigară în declanşarea unor afecţiuni, atât de către publicaţiile de specialitate cât şi de către mass-media.

Ne propunem să demascăm rolul nociv al fumatului prin prezentarea patologiei din sfera ORL determinată de acest factor.

PATOLOGIA ORALĂ ŞI FARINGIANĂ

În anul 1877 Schwimmer (8) descrie o leziune albă localizată la nivelul limbii - reprezentând probabil o glosită sifilitică - utilizând pentru prima data termenul de leucoplazie. Conform Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii, leucoplazia reprezintă o pată sau o placă albă care nu poate fi clinic caracterizată ca fiind o anumită afecţiune.

Cu toate că leucoplazia este mai frecvent întâlnită la persoanele de sex masculin, unele studii (9,10) arată că persoanele de sex feminin cu leucoplazie au risc mai mare de a dezvolta un carcinom oral. Deşi fumatul are un rol foarte important în carcinogeneza orală, există şi alţi factori cu mare potenţial carcinogen, lucru demonstrat de faptul ca leucoplazia la nefumători prezintă un risc mai mare de transformare malignă decât la fumători.

Leucoplazia orală include două leziuni specifice fumatului : stomatita nicotinică şi keratoza tabagică.

- Stomatita nicotinică este localizată la nivelul palatului dur, la inspecţie mucoasa apare îngroşată, cu leziuni de hipercheratoză şi fisuri, papule centrate de o zonă eritematoasă (deschiderea canalelor glandelor salivare mici inflamate).
- Keratoza tabagică prezintă la debut leziuni cu aspect de repliu care dispare atunci când ţesutul e întins, mai apoi leziunile iau aspectul unor pete granulare, hiperkeratozice, iar în stadiile avansate pe mucoasă apar zone îngroşate cenuşii cu repliuri şi fisuri evidente.

Eritroplazia este un termen clinic ca şi leucoplazia şi se referă la o pată roşie care nu poate fi diagnosticată clinic ca fiind o anumită afecţiune (din definiţie sunt excluse afecţiunile inflamatorii cu aspect clinic de eritem). Leziunea are aspectul unei macule sau plăci roşii, netedă, catifelată.

Tumorile maligne ale cavităţii bucale şi orale sunt de două ori mai frecvente la sexul masculin decât la sexul feminin, însă în urma expunerii egale a femeilor la carcinogenii orali cunoscuţi - tutun şi alcool - diferenţa tinde să se atenueze.

Carcinoamele de orofaringe au aspect clinic similar cancerelor cavităţii orale. Tumorile sunt adesea localizate la nivelul vălului palatin şi a amigdalelor palatine, dar şi la nivelul bazei limbii, producând disfagie, odinofagie şi otalgie. De obicei aceste tumori se află în stadii avansate în momentul diagnosticării.

PATOLOGIA NAZALĂ

Torjussen (11) descrie în 1979 alterări histologice apărute la nivelul mucoasei persoanelor care fumează, sub forma hiperkeratozelor sau leucoplazilor care se manifestă clinic prin acuze de uscăciune nazală, hiposmie.

Alte publicaţii stabilesc relaţii între fumul de ţigară şi rinosinuzitele cronice (12, 13,14). Uthrich (15) constată că fumătorii prezintă concentraţii superioare a IgE şi IgA comparativ cu persoanele care nu fumează.

Răspunsul nazal nespecific ca şi probele cutanate (Prick Test) evidenţiază nivele scăzute a reactivităţii la fumători (16). Modificările de olfacţie (hiposmia) ca şi ale gustului (hipoguezia) caracteristice fumătorilor, dovadă a agresiunii tabacice, cedează dacă persoana abandonează fumatul. Această rapidă recuperare care se produce în majoritatea cazurilor este tipică şi demonstrativă.

Numeroase studii (17) au demonstrat relaţia strânsă între expunerea la fumul de ţigară şi carcinomul rinosinusal, atât pentru fumătorii activi cât şi pentru fumătorii pasivi. Hirzama (18) situează acest factor de risc între 1,7% şi 2,6% la femeile al căror partener fumează, în funcţie de cantitatea de tutun consumată de acesta.

Probabilitatea de a dezvolta un cancer rinosinusal la marii fumători este de 5 ori mai mare decât la cei care nu fumează (19).

PATOLOGIA LARINGIANĂ

Efectul carcinogen al fumului de ţigară asupra mucoasei laringiene este cunoscut de multă vreme. Procentajul cancerului de laringe este de 2,3-2,4% din totalitatea cancerelor umane. Dacă riscul pentru fumător de a face cancer de laringe este de 4 ori mai mare decât la un nefumător, consumul de alcool asociat fumatului multiplică acest risc la 16 (20,21).

Efectele nocive ale componentelor fumului de ţigară nu se limitează doar la această patologie. Edemul Reinke este rezultatul iritaţiei cronice a corzilor vocale prin suprasolicitare vocală şi prin fum de ţigară. La aceste persoane spaţiul Reinke, care la o persoană sănătoasă este virtual, devine sediul unui edem şi al unui proces inflamator. În momentul emisiei vocale, edemul împiedică formarea undei la nivelul glotei, ceea ce determină o deteriorare a calităţii vocii. Tratamentul constă în renunţarea la fumat iar în cazurile rebele, prin laringoscopie suspendată sub controlul microscopic, cordotomie cu deschiderea mucoasei şi evacuarea edemului din spaţiul Reinke. Ulterior pacientul va urma un tratament de reabilitare foniatrică.

Leucoplazia este o altă afecţiune ce afectează laringele fumătorului. Afecţiunea se poate manifesta ca o leucoplazie benignă sau ca o hipercheratoză, alteori putând fi o leziune premalignă cu o displazie sau chiar un carcinom *in situ*.

Examenul laringoscopic poate depista o eritroplazie şi aceasta poate fi consecinţa fumatului. În această situaţie laringoscopia suspendată sub microscop evidenţiază un epiteliu atrofic, cu inflamaţie submucoasă şi telangiectazii vasculare. Acest tip de leziune se malignizează mai frecvent decât leucoplaziile, examenul anatomo patologic arătând în acest caz displazie, carcinom *in situ* sau chiar carcinom micro invaziv.

În ultimele decenii, creşterea numărului de persoane de sex feminin care fumează a avut drept consecinţă creşterea incidenţei acestor tipuri de leziuni inclusiv a cancerului laringian la femei.

Alţi factori care, asociaţi agresiunii fumului de ţigară, cresc semnificativ posibilitatea apariţiei unui cancer de laringe sunt : consumul de alcool, deficitul de vitamina A, suprasolicitarea vocală şi refluxul faringolaringean.

Orice disfonie la un pacient cu factor de risc, care deşi tratată medical nu cedează, ridică suspiciunea unui proces neoplazic. Disfonia apare rapid în cazul tumorilor regiunii glotice şi mai târziu în cele supraglotice la care simptomul prim este otalgia sau disfagia. În cazul tumorilor subglotice primul simptom este reprezentat de dispnee, iniţial la efort, ca apoi aceasta să devină permanentă. Rolul nefast al fumatului este subliniat de numeroşi autori (22,23,24) care consideră că 90% din cancerele de laringe ar fi evitate dacă nu ar mai exista acest factor de risc.

PATOLOGIA OTICĂ

Rolul fumului de ţigară în patologia otică a reprezentat o preocupare pentru numeroşi autori. Agius (25) demonstrează alterarea mişcărilor mucociliare la nivelul mucoasei nazale şi implicit disfuncţia trompei lui Eustachio şi a urechii medii sub influenţa fumului de ţigară. Hinton (26) descrie metaplazii la nivelul mucoasei arborelui respirator atât la adulţii cât si la copiii expuşi la fumul de ţigară. Este cunoscut că trompa lui Eustachio la copilul mic are o eficienţă deficitară faţă de adult. Expunerea la fumul de ţigară agravează această disfuncţie. Acest fapt creşte incidenţa otitelor seromucoase şi a otitelor acute la aceşti copii (27).

Fumul de ţigară poate afecta nu doar urechea medie ci şi urechea internă. Nu se cunoaşte mecanismul prin care este afectată urechea internă. Studii făcute pe animale de experienţă (28) au demonstrat că fumul de ţigară produce leziuni ale cochleei ce determină surditate. S-au descris, de asemenea, receptori nicotin-like în celulele ciliate ale urechii interne, ceea ce sugerează că fumul de ţigară este ototoxic prin acţiunea directă asupra celulelor ciliate, cât şi prin efectul său potenţial asupra neurotransmiţătorilor sistemului auditiv (29,30). Lyons (31) remarcă la copiii fumători pasivi (ai căror părinţi fumează) alterarea audiţiei semnificativ în relaţie cu fumul de ţigară, crescând de 4,9 ori riscul de a prezenta o hipoacuzie în perioada copilăriei. La adult s-a descris relaţia dintre hipoacuzia neurosenzorială şi fumul de ţigară. Se consideră că fumătorii au de 1,6 ori mai mare posibilitatea de a prezenta o hipoacuzie neurosenzorială decât nefumătorii. De asemenea, persoanele expuse la fumul de ţigară au o incidenţa mai mare a hipoacuziilor neurosenzoriale (32).

Cu cât numărul de ţigări fumate este mai mare cu atât creşte riscul de a avea o hipoacuzie neurosenzorială. Acest lucru este valabil şi pentru persoanele care convieţuiesc cu un fumător. De asemenea, la pacienţii hipertensivi fumatul creşte riscul apariţiei unei hipoacuzii neurosenzoriale.

Unii autori incriminează fumul de ţigară ca factor favorizant, prin substanţele toxice pe care le conţine, în producerea surdităţii brusc instalate (hipoacuzie neurosenzorială ce apare brusc cu o pierdere mai mare de 30 dB, de obicei unilateral şi fără a se putea incrimina o etiologie anume). Deşi nu este acceptată de toţi autorii, este totuşi clar că pacienţii care acuză o surditate brusc instalată şi fumează instalează afecţiunea la o vârstă mult mai mică decât nefumătorii, precum şi faptul că surditatea brusc instalată are o incidenţă mai mare la fumători (33).

CONCLUZII

Fumatul produce numeroase efecte nocive, unele dintre ele relevate în sfera ORL. Alterările produse la nivelul organismului provoacă efecte ce sunt responsabile de decesul a 50% din fumători şi aceasta în condiţiile în care fumatul a fost epidemia secolului XX şi va continua să fie şi în secolul al XXI-lea.

BIBLIOGRAFIE

1. Daftary DK, Murti PR, Bhonsle RB, Gupta PC, Mehta FS, Pindborg JJ. Risk factors and risk markers for oral cancer in high incidence areas of the world. In : Johnson NW editor. *Risk Markers for Oral Disease. vol. 1. Oral Cancer*. Cambridge : Cambridge University Press, 1991, 29-63.
2. Gupta PC, Hammer JE, Murti PR. *Control of Tobacco-Related Cancers and Other Diseases*. Delhi : Oxford University Press, 1992.
3. Johnson N. Tobacco use and oral cancer : A global perspective. *J Dent Ed* 2001 ; 65 (4) : 328-339.
4. Singh B, Wreesman V, Pfister DG et al. Chromosomal aberrations in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Genet* 2002 ; 3 : 22-28.
5. Koch WM, Lango M, Sewell D et al. Head and Neck cancer in non-smokers : a distinct clinical and molecular entity. *Laryngoscope* 1999 ; 09 : 1544-1551.

6. Cannon-Albright LA, Thomas A, Goldgar DE et al. Familiarity of cancer in Utah. *Cancer Res* 1994; 54: 2378-2385.
7. Cooper MP, Jovanovic A, Nauta JJ et al. Role of genetic factors in the aetiology of squamouns cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaringol Head Neck Surg* 1995; 121: 157-160.
8. Schwimmer E. Die Idiopatischen Schleim-Haut plaques des Mundhöle (Leukoplakia Bucalis). *Arch Dermat Syph* 1877; 9: 570-611.
9. Neville BW, Damm DD, Allen CM et al. *Oral & Maxillofacial Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002, 337-369.
10. Ries LAG, Hankey BF, Miller BA et al. *Cancer Statistics Review 1973-1988*. National Cancer Institute, NIH Publication No. 91-2789, 1991.
11. Torjussen W. Rhinoscopical findings in nickel workers, with special emphasis on the influence of nickel exposure and smoking habits. *Acta Oto-Laryngol* 1979; 88: 279-288.
12. Annesi-Maesano I, Oryszczyn MP, Neukirch F, Kauffmann F. Relationship of upper airway disease to tobacco smoking and allergic markers: A cohort study of men followed up for 5 years. *International Immunology* 1997; 114: 193-201.
13. Benniger MS. The impact of cigarette smoking and environmental tobacco smoke on nasal and sinus disease: A review of the literature. *Am J Rhinol* 1999; 13: 435-438.
14. Min YG, Jung HW, Kim HS, Park HS, Zoo K. Prevalence and risk factors of chronic sinusitis in Korea: Results of nation wide survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1996; 253: 435-439.
15. Utrich B, Schindler C, Medici TC et al. IgE levels, atopy markers and hay fever in relation to age, sex, and smoking status in abnormal adult Swiss population. Sapaldia Team. *Int Arch Allergy and Immunol* 1996; 111: 396-402.
16. Small P, Barrett D. Non-specific nasal reactivity and smoking. *Ann Allergy* 1994; 73: 114-116.
17. *** California Environmental Protection Agency. Office of Environmental Health Hazard Assessment. Health effects of exposure to environmental tobacco smoke. OEHAA. 1997.
18. Hiryama T. Cancer mortality in non smoking women with smoking husbands based on a large scale cohort study in Japan. *Preventive Medicine* 1984; 13: 680-690.
19. Mârţu D. Tumori maligne rinosinusale. Teză Doctorat UMF Iaşi, 1988.
20. Mârţu D, Rădulescu L. *Faringolaringologie*. Iaşi: Ed. 1999.
21. Rafferty MA, Fenton JE, Jones AS. The history, aetiology and epidemiology of laryngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol*. 2001; 26: 442-446.
22. Garnett JD Tobacco and laryngeal pathology. *Med J West Virginia State Med Assoc*. 2001; 97: 13-16.
23. Tuyns A.J. Laryngeal Cancer. *Cancer Surveys* 1994; 19-20: 159-173.
24. Jensen OM, Esteve J, Moller H et al. Cancer in the European Community and its member States. *Eur J Cancer* 1990; 26: 1167-1256.
25. Agius AM, Smallman LA, Pahor AL. Age, smoking and nasal ciliary beat frequency. *Clin Otolaryngol* 1998; 23 (3): 227-230.
26. Hinton AE, Buckley G. Parental smoking and middle ear effusions in children. *J Lagingol Otol* 1988; 102: 992-996.
27. Agius AM, Wake M, Pahor AL, Smallman LA. Smoking and middle ear ciliary beat frequency in otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol* 1995; 115 (1): 44-49.
28. Maffei G, Miani P. Experimental tobacco poisoning: resultant structural modification of the cochlea and tuba acustica. *Arch Otolaryngol* 1962; 75: 386-396.
29. Guth PS, Norris CH. The hair cell acetylcholine receptors: a synthesis. *Hear Res* 1996; 98: 1-8.
30. Blanchet C, Erostegui C, Sugasawa M, Dulon D. Acetylcholine-induced potasium current of guinea pig outer hair cells: its dependence on a calcium influx through nicotinic-like receptors. *J Neurosci* 1996; 16: 2574-2585.
31. Lyons RA. Passive smoking and hearing loss in infants. *Ir Med L* 1992; 85 (3): 111-112.
32. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BEK, Wiley TL, Nondahl DM, Tweed TS. Cigarette Smoking and Hearing Loss Study. *JAMA* 1998; 279: 1715-1719.
33. Linke R, Matschke RG. Is there a correlation between sudden deafness and smoking? *Larynorhino-otologie* 1998; 77 (1): 48-51.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

CHIRURGIE **ARTICOLE ORIGINALE**

CANCERUL MAMAR BILATERAL CONSIDERAŢII PE UN LOT DE 20 DE OBSERVAŢII

C. Diaconu[1], Camelia Chifu[1], C. Iftime[1], Irina Iftime[2], L. Miron[3], E. Carasevici[3], D. Ferariu[4], Camelia Cobzeanu[5], Felicia Crumpei[6]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Spitalul "Sf. Spiridon" Iaşi
1 Clinica a III-a Chirurgie
3 Clinica de Oncologie
4 Serviciul de Anatomie Patologică
5 Ambulatorul de specialitate al Spitalului "Sf. Spiridon" Iaşi, Serviciul de Radiologie
6 Clinica Radiologică
Spitalul "Cuza Vodă" Iaşi
2 Clinica a II-a Obstetrică şi Ginecologie

BILATERAL BREAST CANCER (BBC). CONSIDERATIONS ON A SERIES OF 20 CASES. (ABSTRACT): The aim of this study was to assess breast cancer incidence, diagnostic possibilities in clinical treatable stages and the prognosis in a series of breast cancer patients repeatedly treated in the same unit, by the same team. Diagnostic difficulties in the early stage of the controlateral cancer constitute a proven reality even in our cases. The detection of the second metacronic breast tumor was done and evaluated mostly in an more advanced stage than the initial tumours. This might be explained by the delayed addressability to the doctor. Most BBC were lobular carcinoma. Adjuvant therapy -chemotherapy, antiestrogens, ovariectomy- do not prevent the appearance of the second tumoral site. **Key words**: BILATERAL BREAST CANCER, DIAGNOSTIC DIFFICULTIES, LOBULAR CARCINOMA, PROGNOSTIC FACTORS

Incidenţa cancerului mamar bilateral (CMB) diferă în funcţie de metoda de diagnostic şi supraveghere practicată; atunci când examenul clinic este folosit ca metodă de depistare, incidenţa cancerului în sânul opus este de 0,2-2% (1). Incidenţa creşte aproximativ de două ori, la 2-4%, atunci când metoda de depistare este examenul mamografic şi la 12,5% prin biopsierea sânului în sectorul mamar în care examenul clinic, echo sau mamografic au vreo suspiciune (2). Se consideră că locul biopsiei ar trebui să fie cadranele superioare sau cadranul central, întrucât acestea sunt sediul cel mai frecvent al carcinoamelor. O ipoteză privind alegerea zonei pentru biopsie ar fi criteriul de imagine în oglindă, dar s-a demonstrat că acest criteriu nu are valoare pentru tumorile situate medial sau în cadranele inferioare, în care parenchimul mamar este slab reprezentat.

La pacientele selectate, sub 65 ani, cu cancer mamar în stadii clinic curabile, I şi II, fără ganglioni axilari palpabili, biopsia în sânul controlateral, în aria clinic sau mamografic suspectă, poate fi pozitivă la 16,7% din cazuri (3).

Reducerea mamoplastică a sânului controlateral a permis punerea în evidenţă a cancerului în proporţie de 34% (4).

Mastectomia controlaterală profilactică, realizată la paciente considerate cu risc ridicat pentru cancer bilateral şi având mutaţii ale BRCA1 şi BRCA2, reduce riscul de cancer mamar cu 90% (5).

Mastectomia controlaterală profilactică, efectuată în acelaşi timp cu chirurgia reconstructivă, a găsit la examenul histopatologic carcinom mamar invaziv sau "in situ" în proporţie de 42,5% din cazuri (6).

Studiile necroptice arată că procentajul cel mai mare pentru cancerele mamare bilaterale se cifrează la 68%, cu alte cuvinte cancerul mamar controlateral se poate întâlni la aproximativ 2/3 din pacientele ce au fost tratate pentru o leziune unilaterală, la cele mai multe însă fiind ocult (7).

Discuţia care se poartă dacă al doilea cancer (cel controlateral) este sincron sau metacron, nu poate avea o finalitate cu o concluzie foarte exactă; desigur, atunci când cancerul mamar controlateral apare de exemplu după 20 ani, putem vorbi de un cancer metacron. Pentru un cancer controlateral clinic sau imagistic depistat după un an sau doi, mai repede ne gândim la un cancer mamar sincron, cu creştere relativ mai lentă; în mod cu totul arbitrar se consideră cancer metacron tumora apărută controlateral după 5 ani de la primul diagnostic.

O altă problemă care se ridică este dacă al doilea cancer este o tumoră mamară primară şi nu o metastază, sânul putând fi uneori sediul metastazelor de la sânul opus, de la un melanom cu localizare cutanată, de la cancerul pulmonar, mai frecvent de la cel cu celule mici, sau determinări în cadrul unor boli cum ar fi leucemiile, limfoame non Hodgkin (8,9,10). Metastazele mamare pot proveni şi din sfera genitală: cancer ovarian, col uterin, vagin, endometru (11). Metastaze rare au fost citate de la cancerul medular tiroidian (12), tumori carcinoide (13).

Pentru diferenţierea unui cancer de o metastază în sânul controlateral există deja standardizate o serie de criterii histopatologice bine cunoscute.

MATERIAL ŞI METODĂ

În perioada ianuarie 1991- decembrie 2005 în Clinica a III-a Chirurgicală a Spitalului Sf. Spiridon Iaşi au fost operate de către aceeaşi echipă 869 paciente pentru cancer mamar. În acest studiu au fost incluse 20 paciente cu cancer mamar bilateral, din care 11 au fost considerate metacrone - 2 observaţii (obs.) stadiul II (st. II) şi 9 obs. st. III şi 9 sincrone - 3 obs. st. II şi 6 obs. st. IIIA şi IIIB.

Din grupul bolnavelor cu cancere metacrone, la 3 obs. momentul apariţiei celui de-al doilea cancer a fost între 15 şi 20 ani.

Pentru a diferenţia cancerul mamar controlateral metacron de o metastază am folosit o serie de argumente histopatologice. Astfel, la 7 obs. cu carcinom ductal invaziv, tipul histologic a fost diferit pentru cancerul metacron; o pacientă a avut un carcinom lobular şi ductal in situ; două paciente cu cancer lobular in situ şi carcinom ductal invaziv în sânul controlateral şi o pacientă cu carcinom invaziv multicentric prezenta în multiple zone hiperplazie intraductală atipică.

Tumora mamară controlaterală (sincronă şi metacronă) a fost depistată prin autoexaminare în 7 cazuri, de către medic în două cazuri, prin biopsie ţintită pe zona cu anormalităţi eco-mamografice la 3 paciente, la 4 paciente tinere cu placarde mastozice suspecte în sâni voluminoşi prin ecografie şi eco Doppler, la 1 pacientă cu cancer mamar în stadiul II prin biopsierea unei zone indurative în cadranul supero-extern şi la 3 obs. cu adenopatie axilară controlaterală cu caracter malign prin biopsierea unui placard suspect.

La cele 9 paciente cu cancere mamare bilaterale sincrone, examenul histopatologic a arătat: la 5 obs. carcinom lobular asociat cu carcinom intraductal in situ, la 2 obs. carcinom lobular in situ şi carcinom ductal invaziv, în celelalte două cazuri fiind vorba de carcinoame invazive.

La grupul studiat este posibil să se alăture încă 3 obs. cu ganglioni pozitivi histopatologic în axila opusă, cu biopsii negative în cadranul supero-extern pentru placarde suspecte şi care sunt sub supraveghere între 16 şi 30 luni după primul cancer mamar.

Au fost luaţi în studiu o serie de factori de risc pentru cancerul mamar controlateral: gradingul tumoral, numărul ganglionilor axilari pozitivi, prezenţa ganglionilor cu capsula spartă, prezenţa emboliilor tumorale în vasele din vecinătatea tumorii primare.

După cum se constată, elementele studiate nu reprezintă factori semnificativi pentru cancerul mamar controlateral. Trei din observaţiile noastre cu cancer mamar metacron primiseră tamoxifen timp de 3 ani după primul cancer, două din ele fuseseră ovariectomizate, iar al doilea cancer a apărut între 42 de luni şi 15 ani.

Vârsta pacientelor, la data când cancerul mamar era bilateral, a fost cuprinsă între 32-76 ani, 8 paciente având vârsta sub 50 ani şi 12 vârsta de 50 de ani şi peste 50 ani; 6 paciente tinere au avut cancere sincrone, iar din categoria cancerelor metacrone 8 paciente au avut primul cancer la vârsta de 50 ani.

Istoria familială pentru cancer mamar a fost prezentă la 4 obs; 2 din observaţiile noastre au fost supuse în copilărie radioterapiei cu raze X pentru afecţiuni dermatologice.

Dintre factorii de risc anatomopatologici, am constatat la bolnavele cu cancere metacrone prezenţa carcinomului lobular în asociere cu carcinom infiltrativ sau intraductal la 3 observaţii, iar la cancerele sincrone cancerul lobular singur sau în asociere cu alte tipuri histopatologice a fost prezent la 7 observaţii.

Opţiunile terapeutice pentru cancerul mamar bilateral sincron au fost: la femeia tânără cu cancer mamar stadiile II şi III s-a efectuat chimioterapie neoadjuvantă la 4 observaţii, asociată de radioterapie la 2 observaţii; intervenţia chirurgicală a constat în mastectomie radicală modificată tip Madden bilateral, la 3 paciente zona de defect cutanat a fost acoperită cu lambouri cutanate rotite tip Mortimmer-Show în aceeaşi şedinţă operatorie.

La femeia peste 50 ani (pentru stadii IIIA şi IIIB) a fost practicată chimioterapia neoadjuvantă şi mastectomie bilaterală Madden la 2 observaţii şi la o observaţie cadranectomie + evidare ganglionară axilară urmată de chimio-radioterapie.

Opţiunile terapeutice pentru cancerul mamar controlateral metacron au fost mastectomia radicală modificată la 9 obs. şi cadranectomia la 2 obs., urmată de chimioterapie.

La 8 obs. au fost determinaţi ER şi PR, cERB2 şi PS2; 7 obs. cu ER+ si PR+, cu cERB2 negativ şi PS2 pozitiv au beneficiat de tratamentul cu Tamoxifen.

REZULTATE

Din grupul bolnavelor cu cancere sincrone invazive (9 obs.), 3 obs. sunt în viaţă,

TABELUL I

Distribuţia pacientelor în funcţie de factorii de risc (grading tumoral, nr. ganglioni axilari pozitivi, prezenţa de ggl. cu capsula spartă, prezenţa emboliilor tumorale în vecinătatea tumorii)

	Grading			Nr. ganglioni		Ex. imunohistochimic	Ganglioni cu capsula spartă		Embolii tumorale în vasele din vecinătatea tumorii	
	I	II	III	<3	≥3	micrometastaze ganglionare	(+)	(-)	(+)	(-)
Nr. pacienţi	5	10	4	7	13	6	8	12	8	12

fără semne de evoluţie a bolii după 30-36 luni de la intervenţia chirurgicală, 2 obs. la 14 luni; 2 obs. au decedat după 11 respectiv 24 luni şi 2 obs au decedat la mai puţin de 10 luni.

Din grupul pacientelor la care al doilea cancer a apărut la un interval mai mic de 5 ani faţă de primul (6 obs.), 4 obs sunt în viaţă (între 30 luni şi 14 ani) iar 2 obs. au decedat la mai puţin de un an (al II-lea cancer a apărut între 11 şi 16 luni faţă de primul şi se asocia cu mai mult de 3 ganglioni axilari pozitivi, grading G3, prezenţa emboliilor tumorale în vecinătatea tumorii).

Din grupul pacientelor la care al 2-lea cancer a apărut după 5 ani (8 obs.), 7 obs. sunt în viaţă între 6 luni-27 luni iar 1 obs. a decedat la 13 luni postoperator.

Astfel 14 obs. au avut gradingul tumoral II şi III, 13 obs. au avut trei şi mai mult de trei ganglioni axilari invadaţi, la examenul imunohistochimic 6 obs. au avut micrometastaze ganglionare, 8 paciente au prezentat ganglioni cu capsula spartă, iar emboliile tumorale în vasele din vecinătatea tumorii primare au fost găsite la 8 obs.

Cele 7 obs. cu ER+, PR+, cERB2 negativ şi PS2+ care au primit şi tratament cu Tamoxifen sunt în viaţă, cea mai lungă perioadă de urmărire fiind 42 luni.

DISCUŢII

Majoritatea pacientelor tratate pentru un cancer mamar prezintă un cancer ocult în sânul controlateral, proporţie care se apropie de 70%, aşa cum arată studiile necroptice (7).

Factorii de risc pentru cancerul mamar controlateral sunt multipli. Vârsta tânără sub 50 ani la care apare primul cancer ar creşte rata apariţiei cancerului mamar controlateral. Din cazuistica analizată 8 paciente cu cancere metacrone aveau vârsta sub 50 ani la data apariţiei primului cancer şi 6 paciente cu cancere mamare sincrone aveau vârsta sub 46 ani.

Studiile publicate arată că riscul pentru cancere mamare controlaterale sub 50 ani este în jur de 13,5%, iar după 50 ani scade la 3,5% (14).

Riscul cumulativ calculat pentru boala bilaterală legat de vârsta pacientelor cu istorie familială, la data primului diagnostic de cancer, are valoarea cea mai mare de 14,5% între 40-49 ani (14).

În literatură se discută rolul mutaţiilor genetice la familiile bolnavelor cu cancer mamar. Astfel mutaţiile genelor BRCA1, BRCA2 oferă un risc cumulativ pentru cancerul mamar la femeile peste 70 ani de 87%; de asemenea s-a constatat că 50% din femeile cu cancer mamar bilateral au anomalii ale genei p53 (15).

O serie de tipuri histopatologice ale cancerului mamar sunt reputate pentru riscul ridicat al localizării bilaterale, aşa cum a fost constatat şi în cazuistica analizată. Astfel pentru carcinomul lobular in situ asociat cu un carcinom infiltrativ şansa creşte la 57% (16).

Prognosticul cancerului mamar bilateral sincron este dat de cancerul care locoregional este mai avansat. La stadii egale pentru cele două cancere se pare că prognosticul este mai grav comparativ cu bolnavele la care cancerul mamar este unilateral (17).

Pentru evaluarea mai exactă a agresivităţii cancerului mamar bilateral este necesară evaluarea markerilor biologici moderni, aprecierea numai a stadialităţii adesea fiind insuficientă.

Cele mai multe statistici publicate în literatură arată că al doilea cancer a fost depistat într-un stadiu mai mic şi a avut un prognostic mult mai favorabil comparativ cu primul (18).

În cazuistica noastră, depistarea cancerului metacron a fost într-un stadiu mai avansat sau într-un stadiu asemănător cu prima localizare.

Pentru cancerele metacrone, supravieţuirea pacientelor este mai mare atunci când al doilea cancer a apărut la un interval de timp mai mare de 5 ani, faţă de situaţia când a apărut până la 5 ani, ratele de supravieţuire fiind de 95% şi respectiv 58% (19).

În legătură cu prognosticul cancerului mamar bilateral o problemă importantă este depistarea precoce a cancerului în sânul controlateral. Depistarea într-un sân a unui cancer ar trebui privită, până la proba contrarie, ca existând un al doilea cancer în sânul controlateral, pentru care examenul clinic să fie făcut cu atenţie şi coroborat cu explorările ecografică şi mamografică. Radiologului şi ecografistului le revine sarcina să depisteze anormalităţile subtile, microcalcificări sau distorsiuni arhitecturale. Între aceste situaţii de leziuni clinic oculte, biopsia excizională după localizarea cu ac ghidată, rămâne metoda de elecţie pentru diagnostic.

Mastectomia controlaterală profilactică realizată la persoanele cu risc ridicat, ca şi reducţia mamoplastică a sânului controlateral, reprezintă măsurile de reducere semnificativă a riscului pentru cancer, fără însă să-l elimine complet.

La femeile cu risc ridicat pentru cancer mamar bilateral la care este prezent unul din factorii de risc, inclusiv prezenţa anormalităţilor genetice (BRCA1, BRCA2) şi la care este prezentă cancerofobia, poate fi considerată utilă mastectomia profilactică de partea opusă, urmată de reconstrucţia mamară.

Mastectomia profilactică a fost controversată mai mulţi ani, dar s-a ajuns la o decizie de consens, formulată astfel: Nici o recomandare nu este facută pentru sau împotriva mastectomiei profilactice; aceasta este o opţiune, dar evidenţa beneficiului lipseşte şi rapoartele cazurilor au documentat apariţia cancerului urmând chirurgia profilactică (20).

O altă alternativă propusă a fost mastectomia subcutanată, care pentru a menţine viabilitatea areolei şi a mamelonului păstrează o porţiune de glandă mamară retroareolară şi retromamelonară; ţinta îndepărtării oricărui risc pentru cancer prin acest procedeu nu mai este atinsă, dar rezultatul cosmetic este mai bun decât cel al mastectomiei totale. Pe de altă parte nici mastectomia totală nu îndepărtează în totalitate ţesutul glandular mamar şi în acest mod se explică dezvoltarea carcinomului mamar atât după mastectomia totală, cât şi după mastectomia subcutanată (21,22,23,24,25).

Prin aceste procedee, cancerul mamar controlateral a fost pus în evidenţă la 19,7% din paciente (26).

Mastectomia de reducţie controlaterală s-a demonstrat că reduce riscul cancerului cu 90% la persoanele cu risc ridicat şi care au mutaţii ale genelor BRCA1, BRCA2 (27, 28,29).

Aceasta sugerează că mastectomia de reducţie controlaterală este atitudinea de ales la femeile cu risc ridicat pentru cancer controlateral.

Studiile de chimioprevenţie au arătat care este eficienţa Tamoxifenului, Raloxifenului în prevenirea cancerului mamar controlateral. S-a demonstrat că Tamoxifenul administrat profilactic nu reduce semnificativ riscul pentru cancer mamar (30, 31,32). Reducerea riscului este de aproximativ 50%, asemănătoare cu cea dată de ovarectomia profilactică.

La femeile în postmenopauză, Raloxifenul reduce riscul cancerului mamar la 76% în timpul primilor trei ani de tratament (33).

Studiile recente arată un posibil rol în prevenţia dezvoltării cancerului mamar a inhibitorilor aromatazei. Astfel, pacientele la care s-a administrat anastrazol, au avut o reducere a cancerului controlateral la 58%.

CONCLUZII

1. Existenţa cancerului mamar controlateral într-un procentaj apreciabil susţine acea teorie mai veche a "sanctuarelor bio-

logice", sanctuare în care clonele maligne sunt ferite de acţiunea terapiilor cu ţintă sistemică.

2. La femeia cu cancer mamar, să ne păzim de mirajul primei leziuni; sânul controlateral va fi examinat şi explorat atent şi în prezenţa unei leziuni suspecte se va recurge la biopsie excizională şi examen histopatologic extemporaneu. Supravegherea în timp a sânului controlateral (în special la femeia sub 50 de ani) va fi efectuată periodic prin autoexaminare şi de către specialist, atunci când apar cele mai mici modificări.

3. Carcinomul lobular invaziv, ca şi carcinomul lobular "in situ" asociat cu carcinomul infiltrativ, impune o supraveghere riguroasă deoarece posibilitatea cancerului controlateral apare la mai mult de jumătate din paciente.

4. Terapia adjuvantă cu inhibitori ai receptorilor estrogenici sau cu inhibitori ai aromatazei, ca şi ovariectomia, nu îndepărtează complet riscul apariţiei cancerului mamar metacron.

5. Prognosticul pacientelor cu localizare bilaterală a cancerului mamar pare mai bun atunci când al doilea cancer apare la un interval de timp mai mare de 5 ani.

BIBLIOGRAFIE

1. Slar NH, Bross IDJ, Nemoto T et al. Experiences with bilateral primary carcinoma of the breast. *Surg. Gynecol Obstet* 1973 ; 136 : 433-440.
2. Urban JA, Papacristou D, Taylor J. Bilateral breast cancer. *Cancer* 1977 ; 40 : 1968-1973.
3. Pressman PI. Selective biopsy of the opposite breast cancer. *Cancer* 1986 ; 57 : 577-580.
4. De Mascarel M, Trojani JM, Coindre JM et al. The incidence of cancer in controlateral reduction mammoplasty after mastectomy and reconstruction of the removed breast. *Tumori* 1986 ; 72 : 183-186.
5. Hartman L, Sellers TA, Schaid DJ et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001 ; 93 : 1633-1637.
6. Ringberg A, Palmer B, Linell F. The controlateral breast at reconstructive surgery after breast cancer operation : A histopathological study. *Breast Cancer Res Treat* 1982 ; 2 : 151-161.
7. Nielsen M, Christensen L, Anderse J. Controlateral cancerous breast lesions in women with clinical invasive breast carcinoma. *Cancer* 1986 ; 57 : 897-903.
8. Paulus DD, Libshit ZHI. Metastasis to the breast. *Radiol Clin N Am* 1982 ; 20 : 561-568.
9. Allen F J, Van Velden JJ. Prostate carcinoma metastasis to the male breast. *Br J Urol* 1991 ; 67 : 434.
10. Hajdu SI, Urban JA. Cancers metastasis to the breast. *Cancer* 1972 ; 29 : 1691-1695.
11. Moore DH, Wilson DK, Hurteau JA et al. Gynecologic cancers metastatic to the breast. *J.Am.Coll.Surg*. 1998 ; 187 : 178-186.
12. Soo MS, Williford ME, Eelenberger CD. Medullary thyroid carcinoma metastatic to the breast : mammographic appearance. *AJR* 1995 ; 165 : 65-71.
13. Fishman A, Kim HS,Girtaanner RE et al. Solitary breast metastasis as first manifestation of ovarian carcimoid tumor. *Gynecol Oncol* 1994 ; 54 : 222-225.
14. Adami H, Bergstrom R, Hansen J. Age of first primary as a determinant of the incidence of bilateral breast cancer. *Cancer* 1985 ; 55 : 643-647.
15. Kinoshita T, Veda M, Bnomoto K et al. Comparison of p53 gene abnormalities in bilateral and unilateral breast cancer. *Cancer* 1995 ; 76 : 2504-2509.
16. Lesler MI, Rosen PP, Kinne DW. Multicentricity and bilaterality in invasive breast carcinoma. *Surg* 1982 ; 91 : 234-240.
17. Fracchia AA, Robinson D, Legaspi A et al. Survival in bilateral breast cancer. *Cancer* 1985 ; 55 : 1414-1421.
18. Singletary SE, Taylor SH, Guinee VF et al. Occurrence and prognosis of controlateral carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1994 ; 178 : 390-396.

19. Gustaffson A, Tartter PI, Brower ST, et al. Prognosis of patients with bilateral carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1994 ; 178 : 111-116.
20. Burke W, Dly M,Garbe RJ et al. Recommendations for fellow up care of individuals with an inherited predisposition to cancer : BRCA1 and BRCA2. *JAMA* 1997 ; 277 : 997-1003.
21. Eldar S, Meguid MM, Beattu JD. Cancer of the breast after prophylactic subcutaneous mastectomy. *Am J Surg* 1984 ; 148 : 692-695.
22. Goodnight JE, Quagliana JM, Morton DL. Failure of subcutaneous mastectomy to prevent the development of breast cancer. *J Surg Oncol* 1984 ; 26 : 198-201.
23. Pennisi VR, Capozzi A. Subcutaneous mastectomy data : a final statistical analysis of 1500 patients. *Aesth Plast Surg* 1989 ; 13 : 15-21.
24. Ziegler LD, Kroll SS. Primary breast cancer after prophylactic mastectomy. *Am J Clin Oncol* 1991 ; 14 : 451-454.
25. Willemsen H, Kaas R, Peterse JH, Rutgers EJ. Breast carcinoma in residual breast tissue after bilateral subcutaneous mastectomy. *Eur J Surg Oncol* 1998 ; 24 : 331-338.
26. Leis SH, Cammaroto A, Laraja R et al. Bilateral breast cancer. *Breast* 1981 ; 7 : 13-17.
27. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 77-84.
28. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid JJ et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Nath Cancer Inst* 2001 ; 93 : 1633-1637.
29. Meijers-Neijboer H, Van Geel B, Van Putten WJL et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 159-164.
30. Powles T, Eeles R, Ashley S et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in The Royal Marsden Hospital, Tamoxifen randomized chemoprevention trial. *Lancet* 1998 ; 352 : 98-101.
31. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen : preliminary findings from the Italian randomised trial among histerectomised women. Italian tamoxifen prevention study. *Lancet* 1998 ; 352 : 93-97.
32. Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchini V, Romtensz N, Boyle P. Tamoxifen for breast cancer among hysterectomised women. *Lancet* 2002 ; 359 : 1122-1124.
33. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA et al. The effect of raloxifene on risk breast cancer in postmenopausal women ; results from the MORE randomized trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *JAMA* 1999 ; 281 : 2189-2197.

NOUTĂŢI

EFECTUL UNUI EXTRACT LIOFILIZAT DE VIN OBŢINUT DIN STRUGURI JACQUEZ ASUPRA CONDROCITELOR UMANE - STUDIU IN VITRO

Panico et al. au evaluat efectele unui extract liofilizat de vin (JW-E) obţinut din struguri Jacquez (*Vitis aestivalis-cinerea* x *Vitis vinifera*) asupra eliberarii unor mediatori proinflamatori. Studii fitochimice au evidenţiat prezenţa, în extractul testat, a flavan-3-olilor de tipul catehinei, proantocianidolilor, acizilor polifenolcarboxilici, antocianilor, compuşi cunoscuţi pentru proprietaţile lor antiinflamatoare şi antioxidante. Extractul JW-E a inhibat eliberarea, de catre condrocitele umane stimulate cu interleukina 1-beta, a monooxidului de azot, prostaglandinei E_2 şi a unor specii reactive ale oxigenului - mediatori produşi în procesele inflamatorii cronice. Extractul JW-E s-a dovedit a fi mai activ decât indometacinul - un antiinflamator nesteroidian frecvent utilizat în tratamentul afecţiunilor articulare (Panico AM, Cardile V, Avondo S et al. The *in vitro* effect of a lyophilized extract of wine obtained from Jacquez grapes on human chondrocytes. *Phytomedicine* 2006 ; 13 : 522-526).

Anca Miron

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 2

EVALUAREA TRATAMENTULUI ANTIBIOTIC EMPIRIC ÎN PERITONITELE ACUTE SECUNDARE DE CAUZĂ DIGESTIVĂ

Genoveva Ionela Purice, Lidia Andriescu, R. Dănilă, C. Rădulescu,
Emilia Pătrăşcanu, Cr. Dragomir
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Chirurgie

THE ASSESSMENT OF EMPIRIC ANTIBIOTHERAPY IN ACUTE SECONDARY PERITONITIS (Abstract): The adequate use of antibiotics, according to the international guidelines of antimicrobial therapy, is, in addition to surgery, an important part of the management of intra-abdominal infections,. The aim of the study was to assess the efficacy of empiric antibiotherapy in acute peritonitis of digestive cause. **Material and methods**: A retrospective study was carried out on a series of 75 cases of acute peritonitis, admitted in the IIIrd Surgical Unit, in the period 2003-2005. Perforated duodenal ulcer was the cause of diffuse peritonitis in 46 % of the cases, followed by acute appendicitis (31 %) and traumatic perforation of the small bowel (11 %). The most frequent bacteria encountered was *E. coli* (62 %), while *Klebsiella, Enterobacter* and *Acinetobacter* were present in nearly 8 % of the cases. Ertapenem as single agent was preferred in 36,8 % of the patients and an association of third generation cephalosporins or aminoglycoside with metronidazole in 33,4 %. **Results**: the efficiency of the treatment was assessed in regard to clinical (fever) and laboratory (leucoytosis) data, the duration of treatment and hospital stay. The outcome was appreciated as good in almost 73 % of the patients treated with ertapenem, and 52 % respectively for combined therapy. Conclusion: the authors recommend the use of penems as monotherapy in the empiric treatment of acute peritonitis following digestive perforation.

Key words: EMPIRIC ANTIBIOTHERAPY, PENEMS, ACUTE PERITONITIS, ENTERIC FLORA

După mai bine de cinci decenii de experienţă în terapia antimicrobiană, infecţia încă poate ucide. Eşecurile terapeutice se pot datora în parte şi administrării neadecvate a antibioticelor, de aceea se impune cunoaşterea unor protocoale terapeutice care să orienteze decizia medicilor spre terapia cu cea mai mare probabilitate de succes clinic (1,2).

Problemele care apar în conduita administrării antibioticelor sunt legate de următoarele aspecte: ce pacienţi beneficiază de antibioterapie, cum distingem contaminarea ce necesită profilaxia de infecţia ce necesită terapie, care este durata optimă de administrare a antibioticelor, care sunt antibioticele eficiente cazului dat, care sunt factorii de risc în eşecul clinic al antibioterapiei (3,4).

Terapia antimicrobiană empirică în peritonitele acute secundare de cauze digestive, se asociază tratamentului chirurgical din momentul diagnosticului şi planificării operaţiei şi se adresează germenilor cunoscuţi a fi implicaţi în peritonite (flora enterală ce cuprinde coci/bacili Gram+/Gram-, aerobi/anaerobi) (5).

Terapia empirică ar trebui decisă în funcţie de: severitatea infecţiei, statusul biologic al bolnavilor, sensibilitatea cunoscută a germenilor la antibiotice (5,6).

Evaluarea eficienţei tratamentului antibiotic empiric folosit în Clinica a III-a Chirurgie Iaşi pentru peritonitele acute secundare de cauză digestivă, analizând următorii parametrii postoperatori: febra prelungită, persistenţa leucocitozei, severitatea leziunii, numărul de zile de tratament cu antibiotic, numărul de zile de spitalizare.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul clinic retrospectiv cuprinde 75 de cazuri de peritonite acute secundare de cauză digestivă, diagnosticate şi tratate în Clinica a III-a Chirurgie Iaşi (25 de cazuri/an alese aleator pe perioada 2003-2005). S-au analizat schemele de tratament antibiotic empiric, evaluând eficacitatea tratamentului după parametrii stabiliţi anterior.

Factorii de excludere:

- Peritonitele postoperatorii;
- Peritonitele de cauze genitale;
- Peritonitele primitive.

Factorii de includere:

- Peritonitele acute (comunitare) secundare de cauză digestivă:
- Localizate
- Generalizate

Factorii de evaluare al tratamentului empiric în peritonite:

- Factori clinici - febra;
- Factori paraclinici - leucograma;
- Factori chirurgicali - leziunile intraoperatorii;
- Durata antibioterapiei;
- Durata spitalizării.

REZULTATE

Din totalul de 75 de cazuri de peritonite secundare operate, 39 au îmbrăcat forma localizată şi 36 forma generalizată (tab. I).

Primele trei cauze ale peritonitelor localizate au fost: apendicita acută perforată (89%), ulcerul duodenal bulbar perforat (5%) şi perforaţia de intestin subţire posttraumatică (3%). În peritonitele generalizate pe primul loc se situează ulcerul duodenal bulbar perforat (46%), urmat de apendicita acută perforată (31%) şi perforaţia de intestin subţire posttraumatică (11%) (tab. II).

În antibioterapia empirică s-a folosit monoterapia (48%) şi terapia combinată (52%). Cea mai folosită schemă de tratament, atât în peritonitele localizate cât şi în peritonitele generalizate, a fost de tipul monoterapiei, reprezentată de Ertapenem (38,6%), Fluorochinolone (4%) şi Peniciline cu spectru larg (2,6%), urmată de terapia asociată, în care s-au agreat combinaţiile: Cefalosporine gen.III + Gentamicină + Metronidazol (33,4%), în detrimentul

TABELUL I

Forma peritonitei

Forma peritonitei	Nr. cazuri	%
Peritonite localizate	39	52
Peritonite generalizate	36	48
Total	75	100

TABELUL II

Cauzele determinante ale peritonitelor

Cauze	Peritonite localizate		Peritonite generalizate	
	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%
Apendicita acută gangrenoasă perforată	35	89	11	31
Ulcer duodenal bulbar de faţă anterioară perforat	2	5	17	46
Perforaţie ansă jejuno-ileală post-traumatică	1	3	4	11
Colecistită acută gangrenoasă perforată	1	3	-	-
Necroză de colon transvers post-traumatică	-	-	1	3
Diverticulită sigmoidiană perforată	-	-	1	3
Ulcer gastric mica curbură perforat	-	-	1	3
Neoplasm sigmoidian	-	-	1	3
Total	39	100	36	100

TABELUL III

Forma de tratament

Forma de tratament	Peritonite localizate		Peritonite generalizate	
	Nr. cazuri	%	Nr. Cazuri	%
Monoterapia	15	38	21	60
Terapia combinată	24	62	15	40
Total	39	100	36	100

TABELUL IV

Tratamentul antibiotic empiric administrat

Antibiotic	Peritonite localizate		Peritonite generalizate	
	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%
Invanz (Ertapenem)	10	25,7	19	53
Cefalosporine generatia III + Gentamicină+Metronidazol	16	41	9	25
Ampicilină+Gentamicină+Metronidazol	7	17,9	3	8,4
Cefalosporine generatia III + Metronidazol	1	2,5	2	5,5
Cefalosporine generatia III	2	5,2	1	2,7
Fluorochinolone	2	5,2	1	2,7
Unasyn	-	-	1	2,7
Amoxiclav	1	2,5	-	-
Total	39	100	36	100

TABELUL V

Agentul patogen prezent în antibiograme

Agentul pathogen	Peritonitele localizate		Peritonitele generalizate	
	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%
E.Coli	12	60	19	63,3
Enterobacter	2	10	1	3,3
Citrobacter	1	5	1	3,3
Acinetobacter	1	5	2	6,6
Klebsiella	2	10	2	6,6
Enterococus	0	0	2	6,6
Pseudomonas	1	5	1	3,3
Stafilococ auriu	0	0	1	3,3
Stafilococ auriu+Candida	0	0	1	3,3
Stafilococ auriu+Pseudomonas	1	5	0	0
Total	20	100	30	100

TABELUL VI

Evoluţia febrei în funcţie de tratamentul antibiotic empiric administrat

Temperatura	Invanz				Cf.III+G+M				A+G+M			
	PL		PG		PL		PG		PL		PG	
	Nr. cazuri	%	Nr cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%
37,5°C	9	90	12	63,1	7	43,7	6	66,7	5	71,4	-	-
37,6°-38,0°C	1	10	5	26,3	5	31,3	3	33,3	2	28,6	2	66,7
38,1°C	-	-	2	10,6	4	25	-	-	-	-	1	33,3
Total	10	100	19	100	16	100	9	100	7	100	3	100

*Cf.III=Cefalosporine generaţia III; G=Gentamicină; M=Metronidazol; A=Ampicilină

TABELUL VII

Evoluţia leucocitozei în funcţie de tratamentul antibiotic empiric administrat

Nr.leucocite/ mm^3	Invanz				Cf.III+G+M				A+G+M			
	PL		PG		PL		PG		PL		PG	
	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%
≤10.000	9	90	15	79	12	75	6	66,7	6	85,7	1	33,3
10001-20000	1	10	4	21	3	18,7	3	33,3	1	14,3	2	66,7
≥20.001	-	-	-	-	1	6,3	-	-	-	-	-	-
Total	10	100	19	100	16	100	9	100	7	100	3	100

*Cf.III=Cefalosporine generaţia III; G=Gentamicină; M=Metronidazol; A=Ampicilină

TABELUL VIII

Durata antibioterapiei empirice

Nr.de zile de antibiotic	Invanz				Cf.III+G+M				A+G+M			
	PL		PG		PL		PG		PL		PG	
	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%
5	10	100	19	100	12	75	4	44,5	6	85,7	1	33,3
6 - 9	-	-	-	-	4	25	5	55,5	1	14,3	2	66,7
?10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	10	100	19	100	16	100	9	100	7	100	3	100

*Cf.III=Cefalosporine generaţia III; G=Gentamicină; M=Metronidazol; A=Ampicilină

TABELUL IX

Durata spitalizării în funcţie de tratamentul antibiotic empiric administrat

Nr.de zile de spitalizare	Invanz				Cf.III+G+M				A+G+M			
	PL		PG		PL		PG		PL		PG	
	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%
≤7	5	50	3	15,8	-	-	1	11,1	2	28,6	-	-
8- 12	5	50	14	73,7	14	87,5	7	77,8	3	42,8	3	100
≥13	-	-	2	10,5	2	12,5	1	11,1	2	28,6	-	-
Total	10	100	19	100	16	100	9	100	7	100	3	100

*Cf.III=Cefalosporine generaţia III; G=Gentamicină; M=Metronidazol; A=Ampicilină

combinaţiei clasice: Ampicilină + Gentamicină + Metronidazol (13,4%) (tab. III, IV).

Cei mai frecvenţi agenţi patogeni întâlniţi în cazuistica noastră au fost E. Coli (62%), Klebsiella (8%), Enterobacter şi Acinetobacter (6%), toţi cu sensibilitate crescută la antibioterapia empirică folosită (tab. V).

Din punctual de vedere al evoluţiei febrei şi leucocitozei luate în consideraţie din a 2-a zi postoperator, procentul cel mai bun a fost înregistrat la monoterapia cu Ertapenem (72,4% / 82,7%), urmată de terapia combinată Cefalosporine gen.III + Gentamicină + Metronidazol (52% / 72%) (tab. VI, VII).

Durata cea mai scurtă de administrare a antibioticului, de 5 zile, a fost înregistrată la monoterapia cu Ertapenem (100%), urmată de celelalte combinaţii (64% / 70%) (tab. VIII).

Ca număr de zile de spitalizare, cea mai scurtă perioadă de spitalizare (7 zile) s-a înregistrat la monoterapia cu Ertapenem (27,5%), urmată de celelalte combinaţii (4% / 2%). Cea mai lungă durată (20 zile), a fost înregistrată la asocierea Cefalosporină gen. III + Gentamicină + Metronidazol (1 caz - 4%).

DISCUŢII

Societatea Americana de Infecţii Chirurgicale în Terapia Empirică în infecţiile abdominale recomandă durată scurtă a antibioterapiei (3-5 zile) în funcţie de severitatea infecţiei şi a factorilor de risc ai pacientului, datorită următoarelor avantaje : scade expunerea pacientului la antibiotice potenţial toxice şi scumpe, scade răspândirea bacteriilor rezistente în spital (7).

Decizia duratei antibioterapiei se poate judeca dupa două criterii :

- criteriul chirurgical - ia în calcul amploarea şi severitatea infecţiei intraabdominale ;
- criteriul clinic - ia în calcul prelungirea febrei şi a leucocitozei.

Prelungirea antibioterapiei ca durată se indică la pacienţii la care nu poate fi controlată sursa septică : infecţii extensive necrozante retroperitoneale, pacienţii la care tratamentul chirurgical al sursei primare nu este fezabil şi la pacienţii cu repetate încercări eşuate de tratament chirurgical(8).

Printre factorii de risc asociaţi cu eşecul terapeutic se evidenţiază : vârsta înaintată, denutriţia, comorbidităţile cardiovasculare şi Scorul Apache II crescut la internare (7).

CONCLUZII

Deoarece etiologia peritonitelor acute secundare comunitare se datorează germenilor sensibili la Ertapenem, Cefalosporine gen. III, Fluorochinolone şi Penicilinelor cu spectru larg, alegerea antibioterapiei empirice ar trebui să respecte următoarele principii :

- eficienţei - bactericid, spectru larg ;
- concentraţia atinsă în ţesuturile ţintă să fie mai mare decât CMI.
- siguranţei - fără efecte secundare toxice ;
- uşor de administrat.
- durata scurta de antibioterapie ;
- rata cost/eficienţă - adecvate.

Terapia empirică adecvată - factor de predicţie al succesului clinic.

BIBLIOGRAFIE

1. Bourgoin A, Leone M, Martin C. Therapeutic management of peritonitis. *Med Mal Infect* 2004, 34 (5): 183-195.
2. Crowley B. Antibiotic therapy and peritonitis. *Lancet* 2001 ; 357 : 396.
3. Bailie GR. Therapeutic dilemmas in the management of peritonitis, *Perit Dial Int* 2005 ; 25 (2), 152-156.
4. Alcocer F, Lopez E, Calva JJ, Herrera MF. Antibiotic therapy in secondary peritonitis : towards a definition of its optimal duration. *Rev Invest Clin* 2001, 53 (2), 121-125.
5. Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2003 ; 997-1005.
6. Sotto A, Lefrant JY, Fabbro-Peray P et al. Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis, *J Antimicrobial Chemotherapy* 2002 ; 50 : 569-576.
7. *** The Surgical Infection Society Guidelines on Antimicrobial Therapy for Intra-Abdominal Infections : An Executive Summary. *Surg Infect* 2002 ; 3(3) :
8. Montravers P, Gauzit R, Muller C et al. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1996 ; 23 : 486-494.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

CHIRURGIE **ARTICOLE ORIGINALE**

ULCERUL GASTRO-DUODENAL REFRACTAR LA TRATAMENTUL CONSERVATOR

Natalia Velenciuc[1], C. Melinte[2], I. Velenciuc[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Spitalul Clinic de Urgenţă Iaşi
2 Spitalul Căi Ferate Paşcani

GASTRODUODENAL ULCER REFRACTORY TO CONSERVATIVE TREATMENT (Abstract) : This is a 20-year retrospective study on 205 patients in which surgery for gastroduodenal ulcer was performed. In 51 one of these patients (24,8%) surgery was required by drug therapy failure, cases labeled as drug-resistant ulcers. Some causes of drug therapy failure are discussed, failure being also recorded in patients who benefited from modem ulcer drugs that proved only partially effective. The autors emphasize that surgery can no longer represent a therapeutic option, an utter substantiation not only from the surgeon but also from the entire team of specialists in various investigation types and therapeutists being mandatory. **Key words**: GASTRODUODENAL ULCER, SURGERY, THERAPEUTIC, DRUG-RESISTANT

Indicaţiile chirurgicale ale ulcerului gastro-duodenal trebuie bazate pe documente indubitabile, obiective şi bine individualizate, pentru fiecare pacient în parte, întrucât chirurgia nu poate fi o simplă alternativă terapeutică, ci o resursă absolută, pentru acele cazuri în care tratamentul medical nu are efecte. La conturarea indicaţiilor operatorii trebuie folosite nu numai examenul clinic bine realizat ci şi rezultatele examenului endoscopic, histologic, radiologic şi starea biologică a bolnavului.

Dacă acceptăm că unul din criteriile de apreciere a eficienţei tratamentului medical este cel evolutiv, trebuie să afirmăm că el este inegal ca întindere şi semnificaţie pentru ulcerul gastric faţă de cel duodenal. Astfel, în ulcerul gastric, dacă nişa ulceroasă nu îşi reduce dimensiunile după 4 săptămâni de tratament, intervenţia chirurgicală devine necesară (1,2).

Cât priveşte ulcerul duodenal, se admite că rata de vindecare sub tratamentul medicamentos este cu mult mai mare decât pentru cel gastric, ajungând la valori de până la 95% din cazurile tratate astfel încât sancţiunea chirurgicală nu poate fi adoptată înainte de 1-2 ani de tratament corect şi susţinut.

În general, indicaţiile majore pentru aplicarea tratamentului chirurgical sunt : eşecul tratamentului medicamentos ; ulcerul complicat ; suspiciunea de malignizare şi pacienţii cu risc crescut (3,4).

În ciuda tratamentului corect aplicat, cu medicamentele cele mai eficiente, o parte a ulcerelor gastrice şi duodenale nu răspund la acesta, ceea ce permite încadrarea acestora în categoria ulcerelor refractare la tratamentul medical. Controalele endoscopice arată că aproximativ 5-10% din cazuri, chiar corect tratate, nu se vindecă sau nu dau nici un semn de ameliorare după 8 săptămâni (5,6).

Încadrarea unui bolnav în această categorie şi etichetarea lui ca pacient care nu răspunde la tratamentul medical incumbă o mare responsabilitate din partea medicului terapeut şi ea trebuie să fie susţinută de realităţi şi de o documentaţie bine motivată, trimiterea acestuia pe masa de operaţie constituind o sarcină dificilă.

În general, tratamentul actual al ulcerului gastro-duodenal este dominat de necesitatea eradicării *Helicobacter pylori* (Hp) şi reducerea hiperacidităţii (7,8,9). De aceea, se apelează la administrarea de antibiotice eficace şi la administrarea inhibitorilor receptorilor H_2 sau ai pompei de protoni.

Sunt cunoscute suficient de multe combinaţii medicamentoase capabile să determine vindecarea ulcerelor şi crearea condiţiilor necesare pentru evitarea recurenţei ulceroase, recurenţă situată la valori destul de mici, în jurul procentului de 2% (8,10).

Dacă după mai multe serii de tratamente medicale ineficiente, suferinţa bolnavului persistă, se va recurge la soluţia chirurgicală, cu atât mai mult când există şi semne clinice sau exploratorii care atestă potenţialul unor complicaţii: sângerări manifeste sau oculte, tendinţă la stenoză, penetraţii, risc de perforaţie etc.

Cauzele eşecului tratamentului medical al ulcerului gastro-duodenal sunt numeroase şi încă insuficient cunoscute (9).

MATERIAL ŞI METODĂ

Lucrarea de faţă prezintă un studiu retrospectiv, pe o perioadă de 20 de ani (1986-2005), timp în care au fost operaţi de către unul dintre autori 205 cazuri cu ulcer gastro-duodenal, dintre care 51 observaţii au fost etichetate ca ulcere refractare, respectiv 24,87%.

REZULTATE

Din cele 51 cazuri cu ulcer refractar, 43 au aparţinut bărbaţilor şi 8 femeilor, cu un raport de 5,3/1. Bolnavii au fost încadraţi în grupurile de vârstă 22-68 ani pentru bărbaţi, cu o medie de vârstă de 52,8 ani şi 34-67 ani pentru femei, cu media de 56 ani.

Simptomatologia ulceroasă a fost semnalată timp de 2-21 ani, perioadă în care pacienţii au urmat diverse scheme terapeutice, cu asocieri de medicamente (duble, triple, cvadruple), cu durată variabilă de 3-4 săptămâni, cu numeroase reluări.

Prin intervenţia unor cauze cum ar fi fumatul, utilizarea medicaţiei antiinflamatorie, insuficienţa inhibiţiei secreţiei de HCl, capacitatea ulcerogenă a secreţiei gastrice, imposibilitatea eradicării Hp, coexistenţa unor complicaţii, tratamentul medical nu a dat rezultate. Pentru aceşti pacienţi cu suferinţă cronică, tratamentul chirurgical a rămas singura speranţă de ameliorare a simptomatologiei, astfel, de multe ori, intervenţia chirurgicală indicată a fost şi o solicitare a bolnavului. Astfel, s-a intervenit în 37 de cazuri cu ulcer localizat la nivelul duodenului, 4 posbulbare şi 7 ulcere Kissing, ulcere duble duodenale cu localizare anterioară şi posterioară; 8 la nivel antro-piloric şi 2 la nivelul micii curburi. Pentru 3 pacienţi s-a confirmat ulcerul gastric dublu antro-piloric şi duodenal (fig. 1).

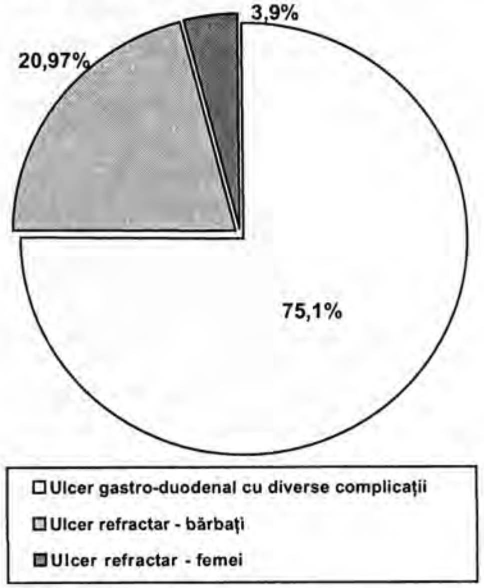


Fig. 1. Incidenţa ulcerului gastro-duodenal refractar

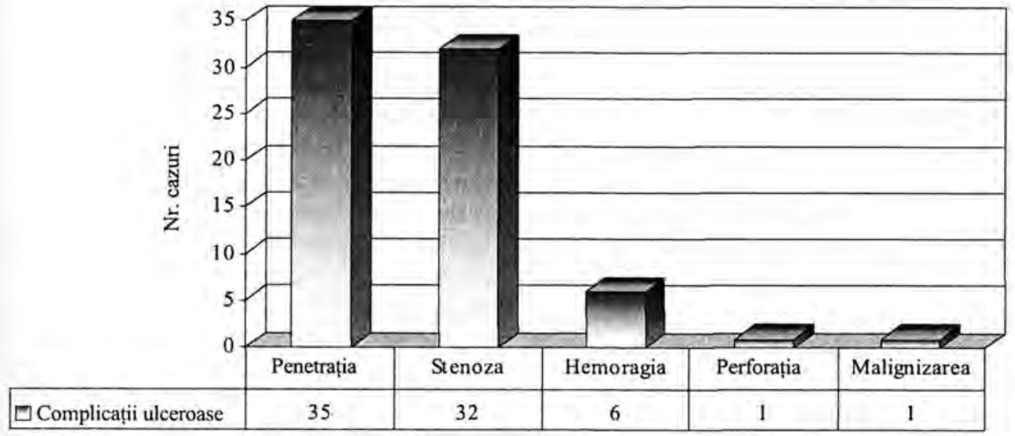


Fig. 2. Frecvenţa complicaţiilor ulcerului gastroduodenal la pacienţii care au beneficiat de tratament chirurgical

Majoritatea cazurilor rezolvate chirurgical s-au aflat în stadiul complicaţiilor ulceroase. Ulcerul penetrant, îndeosebi în pancreas, s-a înregistrat la 35 pacienţi, fiind însoţit de inflamaţie şi scleroză, realizând leziuni monstruoase (caloase, cratere gigante), dintre aceştia, 32 au prezentat şi stenoză ulceroasă. Într-un caz, s-a produs perforaţia în peritoneul liber, iar în 6 hemoragia s-a prezentat ca manifestare clinică a procesului ulceros. Un pacient, etichetat cu ulcer refractar, a fost ulterior confirmat anatomopatologic cu leziune ulceroasă gastrică malignizată (fig. 2).

Soluţiile chirurgicale adoptate au inclus: 43 rezecţii 2/3 gastrice (cu gastro-jejunoanastomoză transmezocolică transversă); 1 rezecţie 2/3 gastrică (gastro-entero-anastomoză pe ansă Y à la Roux); 4 rezecţii gastrice (cu gastro-duodenostomie tip Pean) şi 3 seromiotomii anterioare corporeale gastrice (tip Taylor) + piloroplastie Hainecke-Miculicz + vagotomie tronculară posterioară.

DISCUŢII

Cu tot tratamentul medical modern care părea să facă inutilă chirurgia în ulcerul gastro-duodenal, aceasta rămâne rezolvarea ideală pentru un pacient la care două tentative de eradicare medicamentoasă şi igieno-dietetică au eşuat sau se înregistrează exacerbări frecvente în cursul tratamentului de întreţinere. De asemenea, va beneficia de intervenţie chirurgicală pacientul cu ulcer refractar, deşi s-au îndepărtat toţi factorii etiologici recunoscuţi, cu o suferinţă cu vechime apreciabilă, a cărui inserţie socio-economică este afectată de o simptomatologie persistentă, severă, uneori atipică dar supărătoare, cu eşec evident la terapeutica curentă, urmat de variate complicaţii.

În asemenea situaţii, nu se va temporiza în mod excesiv pentru a nu reduce posibilitatea chirurgiei nemutilante şi a creşte riscul unor complicaţii (4,5).

Hotărârea includerii în programul terapiei chirurgicale a unui pacient obligă la evaluarea particularităţilor bolnavului.

Această categorie de bolnavi ridică probleme deosebite, deoarece nu putem declara eşecul tratamentului medicamentos după o singură serie de tratamente. El trebuie susţinut de realitatea clinică, de documentele radiologice şi endoscopice.

Când eşecul tratamentului medical este bine conturat şi bolnavul continuă să sufere, intervenţia chirurgicală trebuie să se bucure de o înaltă rată de individualizare a tehnicii aplicate şi să evite perioadele de acutizare în care se poate afla bolnavul ulceros, deoarece calitatea ţesuturilor pe care urmează să intervenim influenţează actul chirurgical (6,10).

CONCLUZII

1. În ultimele decenii, tratamentul ulcerului gastro-duodenal a suferit reconsiderări de esenţă, odată cu profundele remanieri ale problematicii ulceroase.

2. În condiţiile unui tratament medical eficace, indicaţiile rezolvării chirurgicale a ulcerului gastro-duodenal s-au restrâns la cazurile de eşec medical, prezenţa complicaţiilor, suspiciunea de malignizare şi bolnavii cu risc crescut.

3. Endoscopic s-a demonstrat că 5-10% din cazuri pot fi etichetate ca ulcere refractare la tratamentul medical modern.

4. Ulcerul penetrant refractar constituie una din indicaţiile majore pentru tratamentul chirurgical, corectitudinea tratamentului medical fiind dependentă în mare măsură de nivelul educaţional. De asemenea, eşecul tratamentului medical este eventual legat de comportamentul tulpinii Hp şi de rezistenţa la inhibitorii H_2 şi pompei de protoni.

Eşecul sau chiar recurenţa ulceroasă poate fi favorizată de folosirea, în continuare sau necontrolată a aspirinei şi a medicaţiei cu antiinflamatorii nesteroidiene (NSAID) pentru afecţiunile reumatismale, a anticoagulantelor pentru categoria de pacienţi cu diverse proteze valvulare sau de consumatori cronici de tratamente anticoagulante sau cu citostatice. Toţi aceşti factori pot contribui la ineficienţa tratamentului medicamentos pentru ulcer sau chiar la recurenţa ulceroasă, pentru bolnavii sigur eradicaţi de Hp sau chiar vindecaţi. Nu pentru puţine cazuri, eşecul sau recurenţa ulceroasă pot fi urmarea unei reinfecţii a bolnavului cu Hp, lucru posibil mai ales la bolnavii care provin din medii cu standarde igienico-sanitare care favorizează reinfecţia cu Hp (1,9).

5. Modalităţile de rezolvare chirurgicală a ulcerelor gastro-duodenale sunt cele cunoscute şi verificate ca eficiente în decursul timpului, cu specificarea că au prioritate tehnicile mai puţin agresive şi individualizate.

BIBLIOGRAFIE

1. Niculescu D. *Ulcerul gastroduodenal*. Iaşi : Ed. Gaudeamus, 1996.
2. Schmassmann A. Mecanisms of ulcer healing and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998, 104 (3A) : 43S-51S.
3. De Wit NJ, Quartero AO, Nimans ME. *Helicobacter pylori* treatment instead of maintenance therapy for peptic ulcer disease : the effectiveness of case-finding in general practice. *Alim Pharm Ther* 1999 ; 13 : 1317-1321.
4. Lanas A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Hepatol* 1999 ; 31 : 37-42.
5. Abraham SC, Yardely JH, Wu TT. Erosive injury to gastrointestinal tract in patients receiving iron medication : an undercognized entity. *Am J Surg Patol* 1999 ; 23 : 1241-1247.
6. Lee YT, Sung JJ, Choi CL et al. Ulcer recurrence after gastric surgery : is *Helicobacter pylori* the culprit? *Am J Gastroenterol* 1998 ; 93 (96) : 928-931.
7. Turdeanu AN : *Chirurgia ulcerului gastro-duodenal în anul 2003*. Cluj-Napoca : Ed. "Casa Cărţii de Ştiinţă", 2003, 9-60.
8. Grigorescu M. *Tratat de gastroenterologie*. Bucureşti : Ed. Medicală Naţională, 2001.
9. Russell RI. *Helicobacter pylori* eradication may reduce the risk of gastroduodenal lesions in chronic NSAID users. *Italian Gastroenterol Hepatol* 1997 ; 29 (5) : 465-469.
10. Gherasim L. *Bolile digestive, hepatice şi pancreatice*. Bucureşti : Ed. Medicală Naţională, 2000, 137-216.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

TUMORI CONGENITALE CU LOCALIZARE OROFARINGIANĂ LA NOU NĂSCUT: PROBLEME DE DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT ÎN ECHIPĂ

O.I. Bărbuţă[1], G.S. Aprodu[1], Simona Gavrilescu[1], Doina Mihăilă[2], Gh. Iliev[3], V. Olaru[1], V. Munteanu[1], Anca Savu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Spitalul Clinic de Urgenţă Pentru Copii "Sf. Maria" Iaşi
1 Clinica de Chirurgie şi Ortopedie Pediatrică
2 Laboratorul de Anatomie Patologică
3 Spitalul Clinic de Obstetrică şi Ginecologie "Cuza Vodă" Iaşi

CONGENITAL TUMORS WITH OROPHARYNGEAL LOCALIZATION IN THE NEW BORN : PROBLEMS IN TEAM DIAGNOSIS AND TREATEMENT (Abstract) : There are a great variety of lesions of oral cavity which may require surgical intervention in neonatal period. The differential diagnoses include tumors (malignant, teratoma, cystic hygroma, lymphangioma, hemangioma), congenital epulis, dermoid cysts, ranula. Congenital epulis of the newborn is a rare tumour which is usually benign. Epulis is also known as a congenital gingival granular cell tumour because of its histological features. Female babies are affected 8-10 times more often than males. Epulis is located on the maxillary ridge twice as often as on the mandible, mostly as single tumours but rarely as multiple tumours. The histogenesis of the tumour is unknown. Spontaneous regression of congenital epulis has been reported in a few cases. However, surgical excision is generally indicated due to interference with feeding or respiration. Recurrence of the tumour after surgery has not been reported yet. We report two cases of congenital epulis, one in 2 hour female neonate and one in a 7 days male neonate. In spite of the rarity of this pathology, the interval between presentation in this two cases was ten days. In one case it was an antenatal diagnosis by ultrasonography, in the other it was associated a genital anomalies (penobalanic hypospadias). The treatement was surgical excision. The intra- and postoperative course was uneventful.

Key words : CONGENITAL EPULIS, GRANULAR CELL TUMOR, EPIGNATHUS

Tumorile de la nivelul cavităţii orale ale nou născutului reprezintă o patologie rar întâlnită. În marea majoritate, aceste tumori sunt benigne, dar pot fi însoţite de o morbiditate şi o mortalitate mare, în funcţie de localizare, dimensiuni şi extensie. În articolul de faţă sunt prezentate două cazuri de astfel de tumori, ce s-au prezentat în Serviciul de Chirurgie pediatrică al Spitalului Clinic de Urgenţă pentru Copii "Sf. Maria" Iaşi, la un interval de 10 zile unul de altul.

MATERIAL ŞI METODĂ

În cursul lunii martie, 2005, s-a intervenit chirurgical pentru două cazuri de formaţiuni tumorale congenitale cu localizare la nivelul cavităţii bucale, pacienţii fiind nou născuţi. S-au revăzut datele legate de evoluţia sarcinii, diagnosticul antenatal, caracterele histologice ale pieselor de exereză.

Primul caz este al unui nou născut de sex feminin, ce a fost diagnosticat antenatal cu polihidramnios şi o formaţiune tumorală

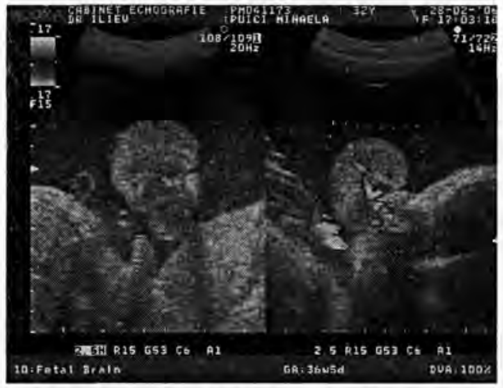


Fig. 1. Imaginea ecografică la 36 de săptămâni de gestaţie

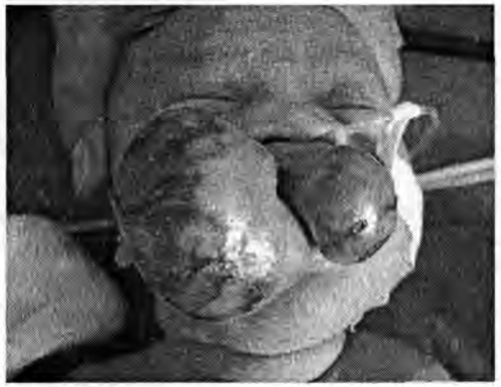


Fig. 2. Aspectul clinic al primului caz

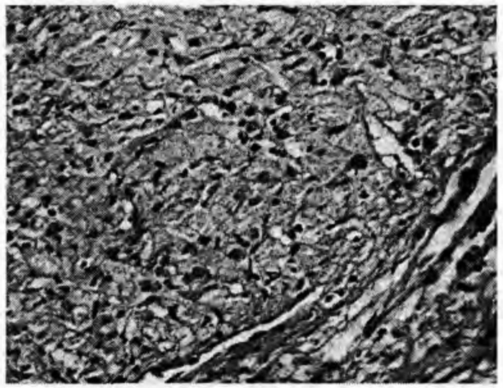


Fig. 3. Celule cu citoplasmă granulară

pe arcada maxilarului, de la 34 de săptămâni de gestaţie, prin examen ecografic (fig. 1). Naşterea s-a făcut prin cezariană. La nivelul faciesului s-au identificat două formaţiuni tumorale, exteriorizate din cavitatea bucală, una cu dimensiuni de 7/6 cm, cealaltă de 4/2 cm, cu suprafeţe netede, lucioase, roşietice, în care mai alternau zone gălbui şi violacee, cu arie de ulceraţie şi hemoragie (fig. 2). Punctul de plecare era arcada gingivală maxilară, restul cavităţii bucale având conformaţie normală. Saturaţia periferică a oxigenului era în limite normale în aerul atmosferic. Radiografia de craniu şi ecografia transfontanelară nu au sesizat alte anomalii la acest nivel. S-a intervenit chirurgical sub anestezie generală cu intubaţie orotraheală şi s-au extirpat cele două formaţiuni. Examenul anatomopatologic al pieselor extirpate stabileşte diagnosticul de tumoră cu celule granulare (fig. 3). Evoluţia postoperatorie a fost bună, pacientul fiind externat în a cincea zi postoperator.

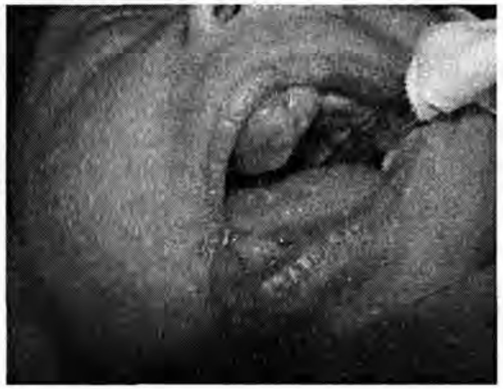


Fig. 4. Aspectul clinic al cazului doi

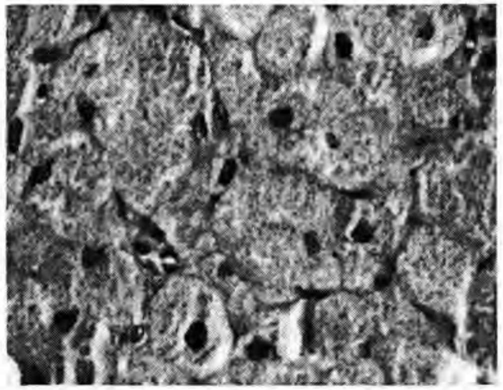


Fig. 5. Celule cu citoplasmă granulară

Al doilea caz este al unui nou născut de sex masculin, ce s-a prezentat în serviciul nostru la vârsta de 7 zile, pentru două formaţiuni tumorale, roşietice, una mai mare la nivelul maxilarului de 5/3 cm şi una mai mică la nivelul mandibulei de 2/2 cm (fig. 4). Pacientul mai asocia şi un hipospadias penobalanic. Explorările imagistice nu au mai decelat şi alte anomalii. Se intervine chirurgical sub anestezie generală cu intubaţie orotraheală şi se extirpă cele două tumori. Examenul anatomopatologic pune diagnosticul de epulis congenital (fig. 5). Evoluţia postoperatorie a fost favorabilă, nou născutul fiind externat a doua zi postoperator.

DISCUŢII

Există o mare varietate de leziuni la nivelul cavităţii bucale ce necesită intervenţie chirurgicală în perioada neonatală. Diagnosticul diferenţial cuprinde formaţiunile tumorale (malignităţi, teratoame, higroma chistică, limfangiomul, hemangiomul), epulisul congenital, chistul dermoid, ranula. În ciuda acestei varietăţi, această patologie este rară (1). De exemplu, teratoamele orofaringiene, cunoscute ca şi epignatus, reprezintă cam 2% din teratoamele nou născutului, care au o incidenţă de 1 la 4000 de nou născuţi vii (2).

Etiologia este necunoscută, existând mai multe ipoteze. Punctul de plecare poate fi reprezentat de celulele pluripotente din regiunea pungii lui Rathke (în cazul epignatusului), din celulele crestei neurale pentru tumorile cu celule granulare (1). Malignitatea este o situaţie extrem de rară.

Totuşi aceste tumori pot asocia o morbiditate şi o mortalitate mare în caz de dimensiuni mari şi extensie intracraniană. Un progres în managementul acestor cazuri este reprezentat de diagnosticarea antenatală prin ecografia uterului gravid. Cea mai utilizată metodă este ecografia în sistem 2-D, dar în ultima perioadă modul 3-D şi-a dovedit superioritatea în stabilirea localizării şi a dimensiunilor. Examinarea se efectuează după evacuarea lichidului amniotic, în prezenţa unei echipe multidisciplinare (obstetrician, neonatolog, anestezist, chirurg pediatru) (3). Un alt semn ecografic întâlnit în astfel de cazuri este polihidramniosul, care sugerează o obstrucţie la nivelul tractului digestiv dat de formaţiunea tumorală, semn întâlnit şi în primul caz. Diagnosticul antenatal este astfel critic în vederea stabilirii prognosticului, permiţând accesul la echipe multidisciplinare, cu planificarea naşterii şi evitarea obstrucţiei aeriene după naştere, urmată de detresă respiratorie. Pentru aceste situaţii s-a imaginat tehnica EXIT (Ex-utero Intrapartum Technique) sau OOPS (Operation On Placental Support). Tehnica presupune o cezariană electivă pentru capul şi toracele fătului sub tocoliză uterină, situaţie care permite o evaluare controlată a căilor respiratorii şi o eventuală protezare respiratorie orotraheală sau nasofaringotraheală, sau chiar traheostomie, în timp ce aportul de oxigen este asigurat de placentă. Această abordare lasă intactă circulaţia fetoplacentară şi garantează o oxigenare fetală normală în timpul securizării căilor respiratorii. Ulterior este clampat cordonul ombilical, este extras fătul, ce este apoi stabilizat şi supus unor investigaţii rapide în vederea stabilirii managementului (2,4).

Chiar şi în cazurile fără diagnostic antenatal, evaluarea trebuie făcută rapid prin radiografie, computer tomografie sau rezonanţă magnetică nucleară. În cazurile noastre rezultatele investigaţiilor au fost în limite normale.

Tratamentul acestor tumori este în esenţă chirurgical. Problemele apar în caz de dimensiuni mari când se apeleaza la intervenţii multiple. Chirurgia radicală poate duce la desfigurare, cu efecte negative pe vorbire, masticaţie, deglutiţie (1). Pentru cazurile cu dimensiuni gigante unii autori propun şi utilizarea chimioterapiei, neexistând încă date suficiente legate de eficacitatea acesteia. În caz de rezecţie incompletă, pentru epignatus şi epulis congenital nu s-au raportat cazuri de recurenţă (5,6).

Diferenţierea între tumori se face pe baza examenului anatomopatologic al pieselor extirpate. Pentru epignatus lucrurile sunt oarecum clare, acesta fiind un teratom, deci având în compoziţie structuri ce derivă din cele trei straturi germinale.

Epulisul congenital este o tumora rară, benignă. Prima descriere a unui caz îi aparţine lui Neumann în 1871. De atunci şi până în 2002 s-au raportat 216 cazuri. Termenul de epulis provine din limba greaca şi semnifica «pe gingie». Mai este cunoscută ca şi tumora congenitală gingivală cu celule granulare, datorită caracteristicilor histologice. Apare cu predominenţă la sexul feminin, maxilarul fiind situsul afectat de două ori mai mult decât mandibula. Histogeneza acestei tumori este incertă. Totuşi, este larg acceptat azi că aceste tumori provin din celulele crestei neurale. Din punct de vedere imunohistochimic epulisul congenital este vimentin pozitiv, dar spre deosebire de tumora cu celule granulare cu alte localizari sau la alte grupe de vârstă este negativ pentru proteina S-100 şi alţi markeri ai tumorilor cu celule granulare. După naştere se pare că tumora nu îşi măreşte dimensiunile. În patru cazuri s-a raportat regresia spontană, totuşi se recomandă excizia chirurgicală pentru a nu se interfera cu alimentaţia şi respiraţia (6,7,8).

CONCLUZII

Am prezentat în acest articol două cazuri de tumori congenitale rare, cu localizare la nivelul cavităţii bucale, cazuri care deşi rare, s-au prezentat în clinica noastra în decurs de zece zile. Diagnosticul a fost stabilit de examenul anatomopatologic, ce a caracterizat tumorile ca fiind benigne, cu prognostic bun. Tratamentul a fost chirurgical fără complicaţii intra şi postoperatorii.

BIBLIOGRAFIE

1. Puri P. *Newborn Surgery*. Arnold, 2003.
2. Lionel J, Valvoda M, Al-Abdul Hadi KA. Giant epignathus - a case report. *Kuwait Med J* 2004 ; 36 (3) : 217-220.
3. Ruanoa R, Benachia A, Aubrya MC, Parata S, Dommerguesa M, Manach Y. The impact of 3-dimensional ultrasonography on perinatal management of a large epignathus teratoma without ex utero intrapartum treatment. *J Pediatr Surg* 2005 ; 40, E31-E34.
4. Escobar IG, Poblete AL, Becker JV et al. Epignathus : reporte de un caso y revision de la literatura. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005 ; 70 (3) : 173-179.
5. Howell R. Oral granular cell tumors. *www.eMedicine.com*, 2005
6. Reinshagen K, Wessel LM, Roth H, Waag K-L. Congenital epulis : a rare diagnosis in paediatric surgery. *Eur J Pediatr Surg* 2002 ; 12 : 124-126.
7. Puchades AM, Roca FF, Ruiz JJE, Martinez AJ, Prosper AF, Vila AM. Epulis congenito. *Med Cutan Iber Lat Am* 2004 ; 32 (4) : 173-175.
8. Lapid O, Shaco-Levy R, Krieger Y et al. Congenital epulis. *Pediatrics* 2001 ; 107 (2) : E22.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

CHIRURGIE

ARTICOLE ORIGINALE

CITOLOGIA LAVAJULUI AXILAR PRACTICAT ÎN CURSUL MASTECTOMIEI RADICALE

M. Pricop[1], Simona Muscă[2], S. Slătineanu[1], M. Coroş[1], R. Maxim[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a IV-a Obstetrică Ginecologie
Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Cuza Vodă" Iaşi
2 Laboratorul de Anatomie Patologică

THE CYTOLOGIC EXAMINATION OF THE AXILLARY LAVAGE FLUID OBTAINED DURING THE MODIFIED RADICAL MASTECTOMY. The axillary dissection is part of the breast cancer surgical protocol. We have cytologically analyzed the axillary lavage fluid obtained during 67 modified radical mastectomy. Our results showed good correlation between the node status, histological grading and the cytological diagnosis of the axillary lavage fluid. As some other dissemination assessment techniques showed important prognostic value, the cytologic analysis of the axillary lavage fluid also seems to be a prognostic parameter. **Key words**: BREAST CANCER, AXILLARY DISSECTION, AXILLARY LAVAGE

Disecţia axilară face parte din tratamentul chirurgical traditional al cancerului mamar. Este considerată cea mai fiabilă metodă de evaluare a statusului ganglionar - factor prognostic de primă importanţă (1).

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul de studiu a fost constituit din 67 de paciente diagnosticate şi operate pentru carcinom mamar, la care s-a practicat lavajul axilar. Diagnosticul a fost stabilit preoperator prin triplul test : examen clinic, investigaţii imagistice si examen citologic al aspiratului prin puncţie cu ac fin.

Tratamentul chirurgical efectuat a fost mastectomia radicală modificată tip Madden. După evidenţierea venei axilare s-a efectuat limfadenectomia axilară staţiile I şi parţial II. S-au utilizat 20 ml ser fiziologic călduţ, s-a practicat lavajul cavităţii axilare, apoi s-a aspirat lichidul. După centrifugarea aspiratului, supernatantul a fost etalat pe lame. Au fost efectuate câte 6 frotiuri pentru fiecare caz.

Colorarea frotiurilor s-a realizat prin metoda Giemsa.

REZULTATE

Diagnosticul citologic al frotiurilor examinate a fost încadrat în două categorii : „absenţa celulelor tumorale maligne" 64 de cazuri şi „frotiu tumoral malign" în 3 cazuri. (fig. 1). Corelaţiile cito-histologice au fost realizate după examinarea histopatologică a fragmentelor tisulare prelevate din

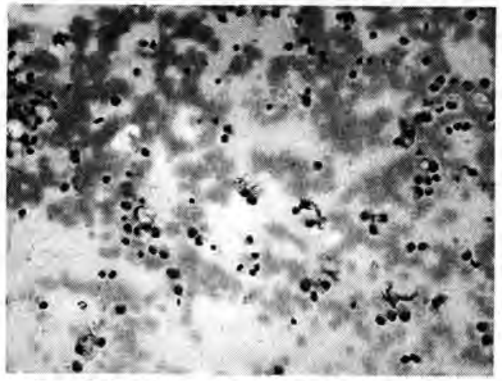


Fig. 1. Frotiu tumoral malign (lavaj axilar)

TABELUL I
Corelaţii cito-histologice

Nr. paciente	pTNM	G	FCD lavaj axilar
14	pT1b, N0	G1	-
12	pT1b, N0	G2	-
1	pT1b, N0	G3	-
2	pT2, N0	G1	-
21	pT2, N1a	G2	-
7	pT2, N2a	G3	
6	pT2, N3a	G2	4-, 2+
1	pT3, N3a	G3	1+
1	pT4b, N1a	G2	-

glanda mamară (tumoră şi ţesut extra-tumoral) şi ganglionii axilari şi sunt redate în tab. I.

Rezultatele studiului au arătat că statusul ganglionilor limfatici axilari şi grading-ul histologic se corelează direct cu diagnosticul citologic al lavajului axilar. Această corelaţie este puternic semnificativă atunci când ganglionii axilari cu metastaze tumorale prezintă depăşirea capsulei şi invazia ţesutului conjunctivo-adipos extraganglionar.

Nici o pacientă nu a dezvoltat recidivă axilară sau limfedem al braţului la 18 luni de la intervenţia chirurgicală.

DISCUŢII

Ganglionii axilari constituie calea primară a drenajului limfatic mamar (1). Sistemul vascular şi limfatic au aceeaşi importanţă în diseminare (2). Există interconexiuni între sistemul vascular şi limfatic. Chiar dacă ganglionii axilari constituie un indicator prognostic, celulele tumorale din axilă nu diseminează obligatoriu. Faptul că invazia acestor ganglioni este un indicator variabil al diseminării sistemice nu se verifică.

Dacă celulele tumorale din ganglioni au sau nu capacitatea migrării şi colonizării altor organe şi care este durata desfăşurării acestor procese constituie necunoscute (3). Literatura de specialitate nu prezintă date în acest domeniu. Wolfle U. et al. au realizat un studiu în care au pus în evidenţa prezenţa celulelor tumorale în sângele venos circulant şi în maduva hematogenă (20-40% din paciente), concluzionând ca de fapt metastazele hematogene sunt calea principala a diseminării şi a apariţiei tumorilor secundare (4). Detecţia celulelor tumorale circulante aduce informaţii prognostice independente şi ajută la identificarea pacientelor care necesită terapie adjuvantă (5).

CONCLUZII

Tehnica lavajului axilar poate constitui o etapă în evaluarea prognostică a carcinomului mamar.

BIBLIOGRAFIE

1. Pricop M, Daniil C, Strat L, Muscă S. : Surgical treatment of breast carcinoma. A study of 460 cases. *Eur J Cancer* 1998 ; 34 (Suppl 5) : S56.
2. Pricop M, Daniil C, Muscă S. Breast carcinoma conservative treatment. Locoregional recurrencies : incidence, risk factors and prognosis. *Eur J Cancer* 2001 ; 38 (Suppl 3) : 242.
3. Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer. *Cancer* 1995 ; 76 : 1491-1512.
4. Wolfle U, Muller V, Pantel K. Disseminated tumor cells in breast cancer : detection, characterization and clinical relevance. *Future Oncol* 2006 ; 2 (4) : 553-561.
5. Zieglschmid V, Hollmann C, Bocher O. Detection of disseminated tumor cells in peripheral blood. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005 ; 42 (2) : 155-166.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

CHIRURGIE ARTICOLE ORIGINALE

VALOAREA ECOGRAFIEI TRANSVAGINALE ÎN MONITORIZAREA ENDOMETRULUI PACIENTELOR ÎN POSTMENOPAUZĂ

V.I. Tica, M. Beghim, V. Cristurean, M. Zaher, Esra Beghim, S. Bafani, Irina Tica
Universitatea "Ovidius" Constanţa
Facultatea de Medicină
Spitalul Clinic Judetean de Urgenţă - Constanţa
Clinica Obstetrică - Ginecologie I

THE VALUE OF TRANSVAGINAL ULTRASONOGRAPHY IN THE FOLLOW-UP OF POSTMENOPAUSAL WOMEN'S ENDOMETRIUM (Abstract): Endometrial cancer remains, today, a serious problem, especially for postmenopausal women. The aim of our study was to evaluate the utility of the transvaginal ultrasound examination in the management of the endometrial abnormalities in postmenopausal women. We included, in a prospective cohort, 49 successive postmenopausal women : 34 with metrorrhagia (group I) and 15 with no symptoms (group II) and we compared the results obtained by ultrasound examination, Pap smear and endometrial biopsy. Patients in group I had a higher frequency of risk factors and thick and abnormal endometrium. Unlike Pap smear, ultrasound examination and biopsy had comparables values. We could conclude that transvaginal sonography is a reliable technique for the endometrium evaluation in the postmenopausal women. Ultrasound exam could select the cases (without any symptoms) for endometrial biopsy and detect associated gynecological pathology.

Key words: ULTRASONOGRAPHY, MENOPAUSE, ENDOMETRIUM

Incidenţa cancerului endometrial a crescut în ultimii 50 de ani. Această afecţiune se manifestă în primul rând în postmenopauză şi devine cu atât mai agresivă cu cât vârsta înaintează. Trecerea de la endometrul cu proliferare benignă la adenocarcinomul diferenţiat, observată la femeile cu stimulare estrogenică cronică, parcurge, probabil, etape intermediare grupate sub denumirea de hiperplazii, aspecte caracterizate prin creşterea exagerată a componentei glandulare (1).

Dată fiind importanţa şi gravitatea patologiei, posibilitatea determinării stadiilor preneoplazice sau incipiente prin metode bine acceptate de către pacienţi şi fiabile în acelaşi timp ar putea constitui un real beneficiu în acest domeniu. Ultrasonografia este o metodă de investigaţie modernă, non-invazivă, cu o gamă largă de aplicaţii în medicină. Scopul acestui studiu a fost acela de a evalua eficacitatea ecografiei transvaginale în diagnosticarea anomaliilor endometriale la femeile aflate la menopauză.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am inclus în studiul nostru, tip cohortă prospectivă, un lot de 49 femei aflate la menopauză (amenoree secundară de peste 12 luni), paciente care s-au prezentat succesiv în clinica Obstetrică-Ginecologie a Spitalului Clinic Judeţean de Urgenţă Constanţa. Am exclus din studiu pacientele care prezentau sângerare ca urmare a unei alte patologii, diagnosticate (ex. : leziuni / neoplasm de col uterin sau de vagin).

Am alocat pacientele în 2 grupuri, astfel : grupul I - 34 paciente cu metroragie ; grupul II - 15 paciente fără sângerare - grup martor.

Pacientele aveau vârste cuprinse între 48-72 ani.

Tuturor pacientelor li s-a explicat protocolul nostru şi au fost incluse în studiu în urma comsimţământului informat.

Examenul clinic a căutat eventualii factori de risc pentru patologia neoplazică endometrială. Toate pacientele au beneficiat, la prima prezentare, de o ecografie transvaginală, efectuată cu ecograful Kretz, Sonoace 8800 Digital Gala MT, aflat în dotarea Clinicii, cu sonda endovaginală de 6,5 Mhz. Parametrii urmăriţi ecografic au fost, după delimitarea endometrului: măsurarea grosimii endometrului, detectarea unei patologii endometriale asociate şi detectarea unei patologii pelvine asociate.

Examenul Babeş-Papanicolau s-a efectuat la pacientele fără metroragie (grupul II) la prima prezentare în cadrul serviciului nostru, în timp ce la pacientele din lotul I s-a efectuat la examenul de control care a avut loc la aproximativ o lună după prima prezentare.

Biopsia endometrială a fost realizată la toate pacientele, la prezentare, cu sondă Novak sau prin chiuretaj biopsic. Fragmentele au fost analizate în seviciul de anatomie patologică al Spitalului Clinic Judeţean de Urgenţă Constanţa.

S-au comparat rezultatele obţinute prin ecografie, examen Babeş-Papanicolau şi cele de histopatologie endometrială.

REZULTATE

Distribuţia întregului lot cât şi a grupurilor în raport cu vârsta pacientelor a prezentat un maxim între 51-60 ani (fig. 1).

Investigaţia ecografică transvaginală a putut evidenţia în toate cazurile endometrul şi a permis caracterizarea acestuia. Examenul citologic Babeş-Papanicolau şi biopsia endometrială au fost, în egală măsură, realizate la toate pacientele incluse în studiu.

Factorii de risc întâlniţi în cadrul lotului au fost în principal următorii: diabet, hipertensiune arterială (HTA), obezitate, istoric familial de neoplazie endometrială (fig. 2). a fost observată consemnarea mai frecventă a factorilor de risc în cadrul grupului cu metroragii.

Frecvenţa grosimii crescute a endometrului (apreciată ecografic) a fost mai mare în cadrul grupul simptomatic (tab. I).

Analizând comparativ rezultatele obţinute în cadrul grupului I (tab. II) prin testul Babeş - Papanicolau, ecografie transvaginală şi rezultatul biopsic endometrial se constată că primul test are o corelaţie redusă cu celelalte două, ale căror rezultate sunt relativ concordante.

În cadrul grupului cu metroragie (simptomatic) am constatat o frecvenţă mai mare a patologiei endometriale decât în grupul II, asimptomatic (tab. III).

La pacientele din lotul studiat s-a decelat ecografic prezenţa unor afecţiuni genitale asociate (fig. 3).

DISCUŢII

În cadrul lotului studiat s-a constatat un maxim de frecvenţă în decada de vârstă 51–

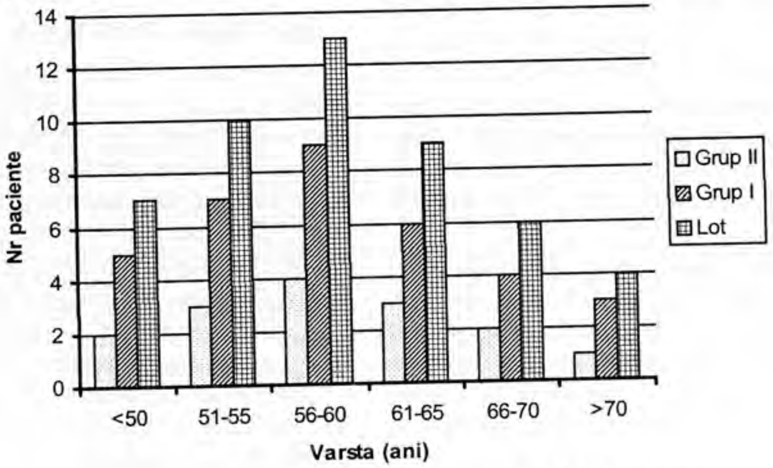


Fig. 1. Repartiţia pacientelor în raport cu vârsta în lotul studiat

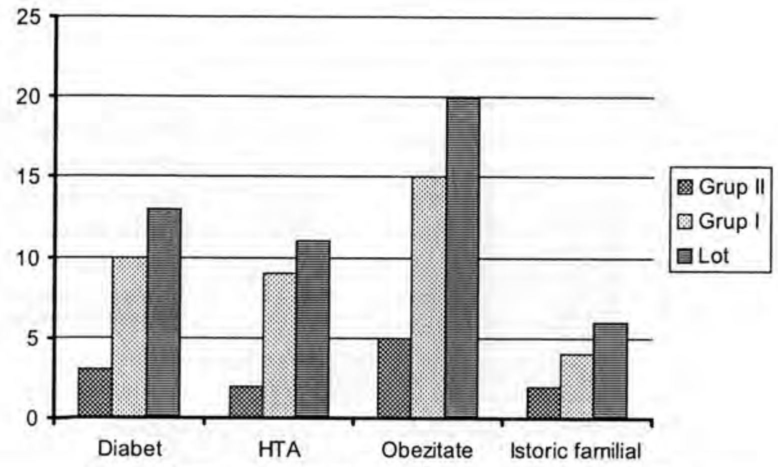


Fig. 2. Distribuţia factorilor de risc în cadrul lotului studiat

TABELUL I

Grosimea estimată ecografic a endometrului pacientelor incluse în studiu

Grosimea endometrului	Grupul simptomatic (I)	Grupul asimptomatic (II)
< 4 mm	17	8
5 – 8 mm	6	4
9 – 12 mm	8	2
> 12 mm	3	1

TABELUL II

Rezultatele comparative obţinute prin cele 3 metode diagnostice în cazul grupului I

Nr. Paciente			
Grosimea endometrului		Test citologic anormal	Biopsie anormală
< 4 mm	17	2	1
5 – 8 mm	6	1	3
9 – 12 mm	8	2	4
> 12 mm	3	1	2
Total	34	6	10

TABELUL III

Rezultatele comparative obţinute prin cele 3 metode diagnostice în cazul grupului II

Nr. Paciente			
Grosimea endometrului		Test citologic anormal	Biopsie anormală
< 4 mm	8	2	0
5 – 8 mm	4	0	1
9 – 12 mm	2	0	2
> 12 mm	1	1	1
Total	15	3	4

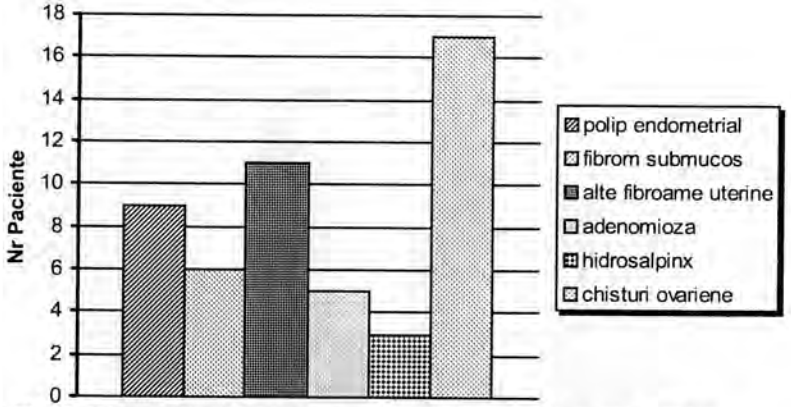


Fig. 3. Alte afecţiuni decelate ecografic la pacientele incluse în studiu

60 ani, fără diferenţe notabile între cele două grupuri. Factorii de risc (diabet zaharat, HTA, obezitate) au fost întâlniţi mai des în cadrul grupului cu metroragii comparativ cu grupul asimptomatic.

Sonografia vaginală este o tehnică utilă pentru evaluarea endometrului în general şi la categoria de femei incluse în studiul nostru în special (2). Măsurarea ecografică a grosimii endometrului este o metodă fiabilă de diagnostic în anomaliile endometriale. În cadrul lotului nostru s-a constatat că, dintre femeile cu metroragie postmenopauzală, 17 paciente (50%) au prezentat o grosime a endometrului sub 4 mm, o proporţie mai mică decât cea de 60-80% descrisă în literatură (3); în acelaşi timp 11 paciente (32,35%) au avut un endometru peste 8 mm - considerat ca orientativ pentru hiperplazie - faţă de 5-10 % considerat în literatură (3); aceste valori de peste 8 mm la femeile cu metroragie postmenopauzală sunt asociate cu un risc crescut de neoplazie (4). Ecografia transvaginală pare a fi, deci, un adjuvant util al biopsiei endometriale în evaluarea sângerărilor uterine anormale şi în selectarea unor paciente pentru examinări suplimentare.

Comparativ, în lotul asimptomatic s-a constatat că 8 femei (53,33%) aveau un endometru sub 4 mm grosime. Valoarea superioară a proporţiei de paciente cu endometru subţire are semnificatie clinicăşi prognostică, deoarece valoarea de 4 mm (sau 5 mm pentru alţi autori) reprezintă o limită acceptabilă pentru depistarea cancerului endometrial în postmenopauză, considerând că sub această valoare nu se depistează leziuni premaligne sau canceroase (1). În grupul asimptomatic doar un caz a prezentat un endometru de peste 11 mm - valoare considerată în literatură ca valoare orientativă pentru hiperplazie şi risc crescut de neoplazie pentru femeile fără metroragie (4). Dacă adăugăm la această ultimă pacientă şi cele două cazuri cu grosime intermediară, de 8-11 mm, obţinem o proporţie de 3/15 (20%) pentru grosimi endometriale de peste 8mm - mai mică decât cea întâlnită în rândul femeilor cu metroragie).

Studii recente consideră că neoplasmul endometrial este mai frecvent la femeile cu sângerare postmenopauzală şi hiperplazie endometrială evidenţiată ecografic, în special când endometrul apare neomogen şi neregulat. Cu toate acestea, există cazuri, rare, de cancer asociat cu endometru atrofic, subţire (5).

Analizând comparativ rezultatele obţinute în cadrul lotului nostru prin testul Babeş-Papanicolau, ecografie transvaginală şi biopsie endometrială se constată că primul test are o corelaţie redusă cu celelalte două, ale căror rezultate sunt relativ concordante în sensul că o grosime enometrială redusă (apreciată ecografic) s-a corelat cu o frecvenţă mai redusă a anomaliilor endometriale (relevate prin examenul histopatologic endometrial). De altfel şi în literatură se consideră că efectuarea testului Papanicolau este neadecvată, frotiul având o rată mare de rezultate fals negative, inacceptabilă pentru detectarea carcinoamelor endometriale, în timp ce biopsia endometrială are o mare sensibilitate şi o specificitate apreciabilă, fiind însă costisitoare (1).

De asemenea, comparând rezultatele constatate la cele două grupuri, constatăm că în grupul simptomatic patologia endometrială este întânită mai des - hiperplazia, obiectivată histopatologic şi corelată cu o grosime endometrială crescută, apreciată ecografic. Chiar dacă în grupul simptomatic s-a observat mai des prezenţa unei patologii endometriale, aceasta nu a fost absentă în celălalt grup, constatându-se păstrarea concordanţei dintre aspectul ecografic şi cel histopatologic. Probabil pornind de la rezultate asemănătoare s-a sugerat practicarea ecografiei transvaginale tuturor femeilor aflate în postmenopauză, această investigaţie reducând cu circa 40% numărul investigaţiilor endometriale invazive (1). Studii recente au relevat însă limitele ecografiei, care a prezentat o rată relativ crescută de rezultate fals pozitive; s-a arătat că rolul ei este benefic prin limitarea examenelor histologice doar la cazurile cu endometru hiperplazic (5).

În plus, ecografia transvaginală şi-a demonstrat valoarea în studiul nostru prin depistarea şi a altor patologii genitale asociate, corelată sau nu fiziopatologic cu afecţiunea endometrială de bază (obiectul studiului).

CONCLUZII

Studiul nostru confirmă că ecografia transvaginală este o metodă fiabilă de evaluare a endometrului. Prin calităţile sale (non-invazivitate, reproductibilitate, cost - relativ reduse) ecografia selectează cazurile în care biopsia endometrială (diagnostic pozitiv, dar cu costuri şi incoveniente mai mari) este necesară. Dacă în cazul hiperplaziei endometriale există un consens al atitudinii necesare (biopsie), în cazul atrofiei (grosime sub 5 mm în postmenopauză) sunt necesare date suplimentare pentru a elimina indicaţia de biopsie numai pe criterii strict ecografice la pacienta simptomatică. Invetigaţia ultrasonografică permite detectarea, de asemenea, în cadrul aceleiaşi examinări, a unei eventuale patologii asociate, ginecologice sau nu.

BIBLIOGRAFIE

1. Pricop M. Cancerul endometrial. În: *Oncologie Ginecologică Clinică*. Iaşi: Ed. Polirom, 2000, 151-216.
2. Dijkhuizen PHL, Brolmann HAM., Potters AE. The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 345-349.
3. Lurain JR. Uterine cancer. In: Berek JS, Adashi EY editors. *Novak's Gynecology.* 12th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, 1057-1110.
4. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24 (5): 558-565.
5. *** Werkgroep Dutch Study in Postmenopausal. Gynaecological diagnosis of postmenopausal women with abnormal vaginal bleeding: a comparison with the guideline. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005; 149 (48): 2676-2682.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

METODE RECONSTRUCTIVE DE TRATAMENT AL DEFECTELOR TISULARE ÎN CHIRURGIA ONCOLOGICĂ CERVICO-FACIALĂ

M.D. Cobzeanu[1], Daniela Rusu[1], Camelia Cobzeanu[2], Mihaela Moscalu[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica ORL
3 Disciplina de Informatică medicală
Spitalul Clinic de Urgenţă "Sf. Spiridon" Iaşi
2 Ambulatoriul de specialitate, Serviciul de Radiologie

RECONSTRUCTIVE SURGICAL METHODS IN THE TREATMENT OF THE TISSUE DEFECTS OF THE CERVICO-FACIAL ONCOLOGICAL PATHOLOGY (Abstract) ; The frequency of head and neck cancer is on an ascending path and a lot of cases are discovered in advanced stages. The treatment is difficult and requires the use of reconstructive methods to solve the tissue defects. The authors realized a retropective study on 121 cases solved in the ENT Department of "Sf. Spiridon" University Hospital Iaşi hospitalized with oncologic pathology in advanced stages, between 2000-2004. The tissue defects after surgical excision were solved by different types of myocutaneous flaps, necessary to cover or reconstruct visceral or cervicofacial tissue defects. We insisted on difficulties and complications that can appear after this kind of oncological surgery. The results of this study generally prove the usefulness of the myocutaneous flaps in the treatment of the advanced head and neck cancer. **Key words**: HEAD AND NECK CANCER, RECONSTRUCTIVE ONCOLOGICAL SURGERY, MYOCUTANEOUS FLAPS

Procedeele reconstructive chirurgicale aplicate în chirurgia oncologică cervico-facială reprezintă un subiect adesea discutat între chirurgii oncologi ORL-işti. Introducerea grefelor miocutanate, pe lângă celelalte tipuri de grefe, reprezintă rezolvarea cea mai eficace a defectelor tisulare rezultate în urma unor rezecţii lezionale extinse, ca şi în cazul necesităţii închiderii unor fistule faringo-esofagiene. Pacienţii cu leziuni oncologice avansate ce anterior folosirii acestor grefe păreau inoperabili pot astăzi să fie trataţi cu succes obţinând rezultate funcţionale şi estetice corespunzătoare.

MATERIAL ŞI METODĂ

Autorii fac un studiu retrospectiv asupra a 121 cazuri cu neoplasme cervico-faciale internate în Clinica ORL a Spitalului Clinic de Urgenţe „Sf. Spiridon" Iaşi în perioada 2000-2004, a căror rezolvare chirurgicală a necesitat aplicare de metode reconstructive ale defectelor tisulare post-excizionale.

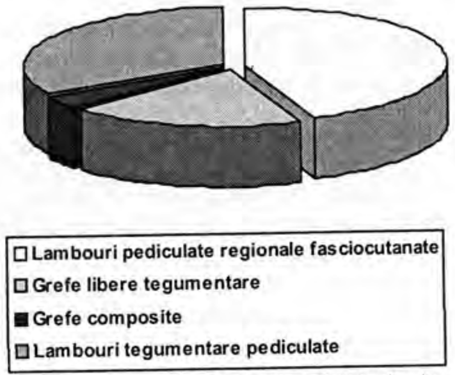


Fig. 1. Tipurile de lambouri folosite în chirurgia reconstructivă facială

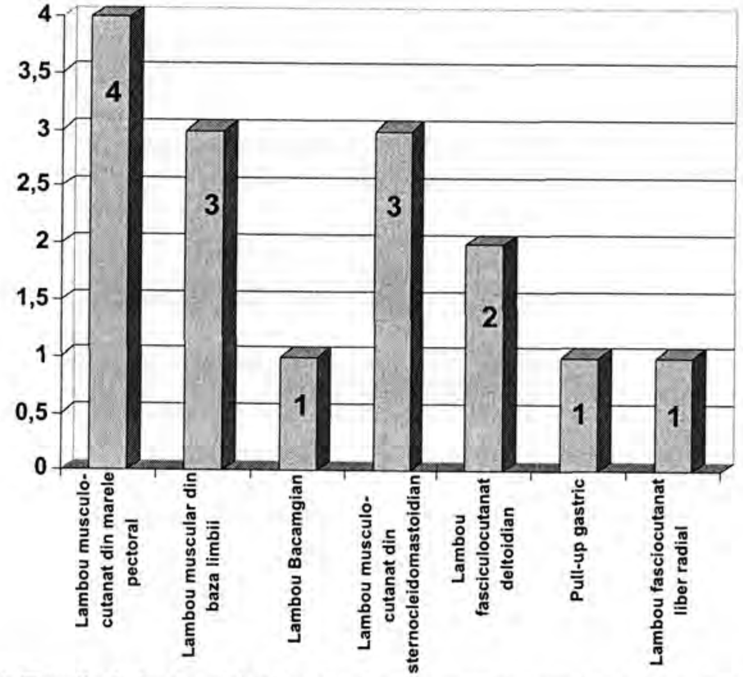


Fig. 2. Tipurile de lambouri folosite în chirurgia reconstructivă faringo-esofagiană

La nivel cervico-facial leziunile tumorale au fost (fig. 1):

- 65 cazuri la nivelul piramidei nazale;
- 12 cazuri la nivelul hemifacies-ului;
- 29 cazuri la nivelul pavilionului urechii;
- 15 cazuri la nivelul hipofaringo-laringian.

Tipurile de lambouri folosite la nivelul facial au fost:

- grefe libere tegumentare - 20 cazuri;
- grefe composite - 4 cazuri;
- lambouri tegumentare pediculate, tipul lamboului fiind de rotaţie, transpoziţie sau alunecare - 35 cazuri;
- lambouri pediculate regionale fasciocutanate, în special în cazul unor defecte mai mari de 2 cm, prin lambouri frontonazale (18 cazuri), frontale paramediane (7 cazuri), nazogeniene (17 cazuri) sau laterocervicale (5 cazuri).

În cazul leziunilor faringo-laringiene, depistate majoritatea în stadii avansate (III-IV), reconstrucţia faringiană sau faringo-esofagiană s-a realizat în 15 cazuri prin (fig. 2):

- lambou musculo-cutanat mare pectoral în 4 cazuri;
- lambou muscular din baza limbii, reversat în 3 cazuri;
- lambou Bacamgian într-un caz;
- lambou musculo-cutanat din muşchiul sternocleidomastoidian în 3 cazuri;
- lambou fasciocutanat deltoidian în 2 cazuri;
- „pull-up" gastric - 1 caz;
- lambou fasciocutanat liber radial - 1 caz.

REZULTATE

Leziunile tumorale la nivel cervico-facial au avut o frecvenţă crescută la grupul populaţional 50-70 ani, fiind mai frecvent la sexul masculin.

În cazul leziunilor de piramidă nazală, considerăm lamboul nazogenian şi cel gla-

TABELUL I
Rezultate chirurgie reconstructivă facială

Localizare leziune	Tip leziune		Rezultate bune	Complicaţii	Recidive
	Carcinom spinocelular	Carcinom bazocelular			
- piramida nazală	37	28	39	14	12
- auricular	12	16	19	5	4
- hemifacies	5	8	10	1	2

TABELUL II
Rezultate chirurgie reconstructivă faringo-laringiană

Localizare leziune	Tip leziune	Rezultate bune	Complicaţii	Recidive
	Carcinom spinocelular			
- faringo-laringiană	15	12	11	3

belar cel mai uşor de folosit, cu o bună vascularizaţie şi uşor de realizat.

Lipsa de cartilagiu alături de substanţa moale pledează pentru folosirea unei grefe compozite prelevate de la nivelul pavilionului urechii.

În cazul leziunilor la nivelul hemifaciesului, reconstrucţia se poate realiza prin grefă liberă tegumentară pentru defecte mai mici de 2 cm sau lambouri alunecate.

În cazul leziunilor tumorale ale pavilionului urechii, refacerea se poate realiza cu diferite lambouri tegumentare alunecate din zonele adiacente (2,7,8).

Importantă este excizia în ţesut sănătos, urmată de folosirea unor lambouri bine vascularizate (tab. I).

Complicaţiile postchirurgie reconstructivă facială, piramidă nazală şi ureche au fost (fig. 3):
- supuraţie locală - 11 cazuri;
- hematom - 3 cazuri;
- necroză parţială lambou - 6 cazuri.

Recidivele tumorale au fost:
- după rezolvare neoplasme piramidă nazală - 12 cazuri;
- după rezolvare neoplasme auriculare - 4 cazuri;
- după rezolvare neoplasme hemifacies - 2 cazuri.

În cazul leziunilor avansate de neoplasm faringo-laringian, laringectomia totală cu faringotomie parţială 2/3 a fost urmată de reconstrucţia cu lambouri diferite locoregionale (1,3,4) (tab. II).

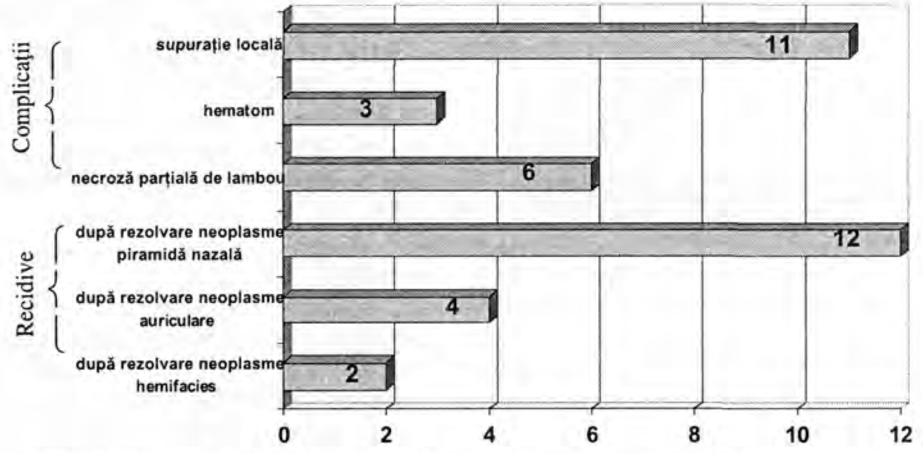


Fig. 3. Complicaţii şi recidive tumorale post chirurgie reconstructivă facială

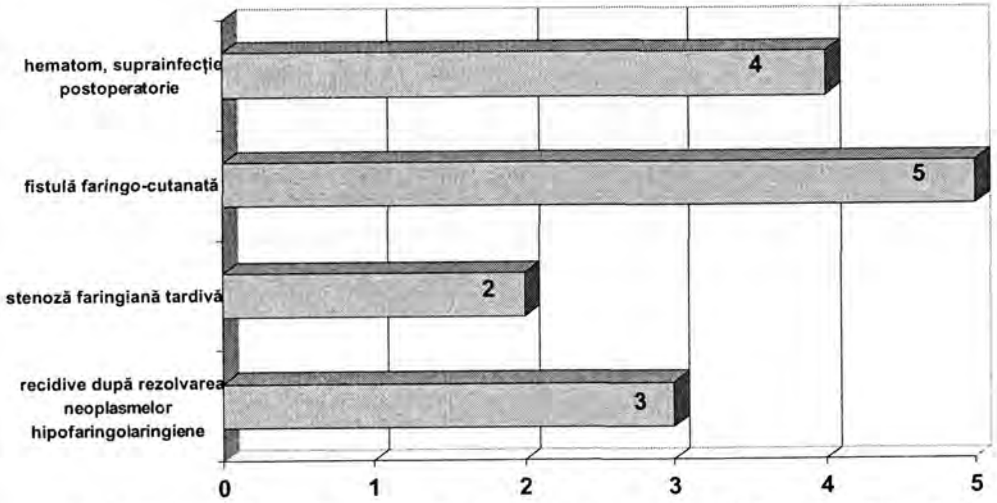


Fig. 4. Complicaţii şi recidive tumorale post chirurgie reconstructivă faringo-esofagiană

Complicaţiile apărute au fost (fig. 4):
- hematom, suprainfecţie postoperatorie în 4 cazuri;
- fistulă faringo-cutanată în 5 cazuri;
- stenoză faringiană tardivă în 2 cazuri;

În situaţia hematomului şi suprainfecţiilor postoperatorii, tratamentul a constat în drenaj în asociere cu antibioterapie şi antiinflamatoare.

Rezolvarea fistulelor faringo-cutanate s-a realizat în 3 cazuri prin închidere şi cicatrizare secundară, în 2 cazuri rezolvarea fiind prin grefă fascio-cutanată regională (5).

În cazul stenozelor faringiene, dilataţiile periodice au rezolvat disfagia postoperatorie.

DISCUŢII

Rezolvarea recidivelor neoplasmelor faciale a fost posibilă prin exereză în bazalioame şi exereză urmată de radioterapie în cele scuamocelulare, cu excepţia a 3 pacienţi la care nu s-a putut aplica decât tratament paleativ.

Chirurgia neoplasmului hipofaringolaringian prezintă un grad de dificultate sporit datorat depistării tumorii în stadii avansate, cu extensie mare lezională şi metastaze ganglionare ce complică rezolvarea, evoluţia şi prognosticul ulterior.

În cazul neoplasmelor hipofaringolaringiene, cu rezolvare reconstructivă, terapia complementară de radioterapie s-a asociat cazurilor cu metastaze ganglionare dovedite.

În situaţia celor 3 cazuri de recidivă tumorală postchirurgie reconstructivă faringolaringiană, tratamentul a fost radiochimioterapic sau paleativ, cu un prognostic însă rezervat, cu deces în toate cele 3 cazuri.

CONCLUZII

1. În cazul tumorilor faciale, exereza trebuie să se realizeze în limite oncologice, dar reconstrucţia este necesară a fi adecvată funcţional şi estetic.

2. În cazul tumorilor faringo-laringiene, defectul tisular trebuie rezolvat prin lambouri bine vascularizate, fără tensiune locală în vederea prevenirii necrozei şi a fistulei faringo-cutanate.

3. Tratamentul chirurgical postradioterapie în cazul tumorilor faringo-laringiene

este dificil, cu numeroase complicaţii greu de rezolvat, cu o rată de supravieţuire foarte scăzută.

4. Folosirea lambourilor locale şi loco-regionale în chirurgia oncologică reconstructivă facială permite obţinerea unor rezultate funcţionale şi estetice superioare.

5. Carcinoamele bazocelulare la nivelul facial au un prognostic mai bun, în cazul posibilităţii exerezei în limite oncologice, riscul metastazării fiind mai redus comparativ cu cele epidermoide slab diferenţiate.

6. Complicaţiile postoperatorii sunt hemoragia, suprainfecţia, dezlipirea sau necroza grefei favorizată adesea atât de starea precară de nutriţie şi imunitară a pacienţilor, cât şi de unele deficienţe de tehnică chirurgicală.

BIBLIOGRAFIE

1. Aryan S, Cuono CB. Myocutaneous flaps for head an neck reconstruction. *Head and Neck Surgery* 1980; 321-345.
2. Cheney ML. Local flaps for facial reconstruction. In: *Facial Surgery Plastic and Reconstructive*. Baltimore: Williams and Wilkins, Waver Company, 1997.
3. Cobzeanu MD, Costinescu V, Rusu D, Antohi M, Boiculese L. Metode reconstructive faringo-esofagiene folosite în chirurgia de exereză pentru neoplasmele faringo-laringiene. *Revista Societăţii ORL*, 2001; XXIII, 1-2: 112-115.
4. Cobzeanu MD, Costinescu V, Dinu C, Rusu D, Pieptu D, Boiculese L. Pedicled myocutaneous and radial forearm free flaps used in the reconstructive surgery of the pharyngo-laryngeal carcinomas. Monduzzi Editore, Congress Berlin, Germany, 2000; 191-195.
5. Conley J, Patow C. *Flaps in Head and Neck Surgery*. Stuttgart, New York: Thieme, 1989.
6. Jourdin A. Les tumeurs dermatologiques de la face; Généralites, place du traitement chirurgical, limites d'éxèreye. *Les Cahiers d'ORL*, 2001; XXXVII, 1: 15-34.
7. Kroll StS. Reconstruction of the nose and lips. In: *Basal and Sqtamous Cell Skin Cancers of the Head and Neck*. Baltimore: Williams and Wilkins, Waver Company, 1996, 257-265.
8. Marchac D. *Surgery of Basal Cell Carcinoma of the Face*. Springer, 1988.
9. Urken ML, Weiberg H, Buchbunder D et al. Microvascular free flaps in head and neck reconstruction. Report of 200 cases and review for complications. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1994; 120: 633-640.

NOUTĂŢI

INCIDENŢA CANCERULUI ESOFAGIAN ŞI CONSUMUL DE INHIBITORI DE ENZIME DE CONVERSIE

Noi descoperiri arată că inhibitorii de enzimă de conversie nu au numai un rol efectiv de scădere a tensiunii arteriale, ci pot fi asociaţi cu o scădere a riscului dezvoltării a 3 tipuri de cancer: esofagian, pancreatic şi de colon. Astfel, prin studii efectuate, s-a demonstrat aceasta în proporţii semnificative, înregistrându-se o scădere a incidenţei în 55%, 48%, respectiv 47% din cazurile de cancer menţionate. Cercetările susţin potenţialul inhibitorilor de enzimă de conversie de a supresa angiogeneza tumorală, prin blocarea factorului de creştere endotelial vascular, care joacă un rol important în angiogeneză tumorală. Acest fapt a fost bine evidenţiat în modelele experimentale (Lang L. ACE inhibitors may reduce esophageal cancer incidence. *Gastroenterol* 2006; 131: 343-344).

Simona Manea

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

CHIRURGIE

CAZURI CLINICE

FISTULELE GASTROCOLICE CONSIDERAŢII ÎN LEGĂTURĂ CU TREI OBSERVAŢII

M.R. Diaconescu, I. Costea, M. Glod, M. Ceobanu, V. Bulimar, Cătălina Ciolpan
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Clinica a IV-a Chirurgie

GASTROCOLIC FISTULAS. REVIEW OF THREE CASES (Abstract): Gastrocolic fistula (GCF) is a rare and severe lesion appearing traditionally as a complication of inadequate gastric surgery or in the context of stomach or colon malignancy, but actually arising from many different gastrointestinal conditions. Three patients with GCF, admitted and operated in our clinic, are presented. The first case, a man aged 36 years, was a classical one, with a G(jejuno)CF appearing three years after a gastrectomy with Reichel-Polya reconstruction for duodenal ulcer, resolved by a "revision gastrectomy" en block with segmental resection of the jejunum and transverse colon. The second case, also a man aged 43 years, presented a spontaneous GCF determined by a gastric carcinoma, that required an en block enlarged gastrocolectomy. The last case, a 61 year-old woman, presented three weeks after an emergency concomitant cholecystectomy and appendicectomy, with clinical manifestation suggesting a subphrenic abscess. Although a contrast-enhanced CT revealed a communication between the great curvature of the stomach and the splenic flexure of the colon, no fistula was found at laparotomy (spontaneous healing?). However, the terminal ileum and ascending colon had a suggestive appearance of Crohn's disease (confirmed by pathology) and a right colectomy was done. Excepting the rare situation of spontaneous or after medical treatment healing, the mainstay therapy of GCF is the case-adapted surgery. **Key words**: GASTROCOLIC FISTULA, PEPTIC ULCER

Fistulele gastrocolice (FGC) sunt leziuni rar întâlnite în practica medicală, apărând în mod tradiţional ca un „termen evolutiv" al ulcerului recidivat postoperator, consecutiv defectelor de tehnică în chirurgia bolii ulceroase, dar şi în condiţiile neoplaziilor maligne ale stomacului şi colonului (1,2,3,4).

Prima observaţie a fost descrisă de Haller în 1775, cazurile iniţiale fiind de origine traumatică sau determinate de neoplasme sau procese infecţioase cronice (tuberculoză, lues). Publicaţii şi teze incluzând observaţii sau serii mici aparţin lui Bec (1877), Czerny (1903), Chavannez (1919), Loevy (1921) şi Gosset (1931), majoritatea rezumându-se la FGC secundare ulcerului recidivat postoperator (URPO) (5). În literatura autohtonă s-au ocupat de acest subiect Juvara (1973) şi Timaru (2000) (6,7).

MATERIAL ŞI METODĂ

Prezentăm în continuare trei observaţii ilustrative pentru această patologie - între care şi o „pseudofistulă" - rezolvate favorabil prin tratament chirurgical în serviciul nostru.

Cazul 1: SC, bărbat de 36 ani, căruia în urmă cu trei ani i s-a practicat o gastrectomie distală insoţită de un montaj tip Reichel-Polya pentru ulcer duodenal, acuză la un an după operaţie dureri abdominale, diaree postprandială si eructaţii fecaloide

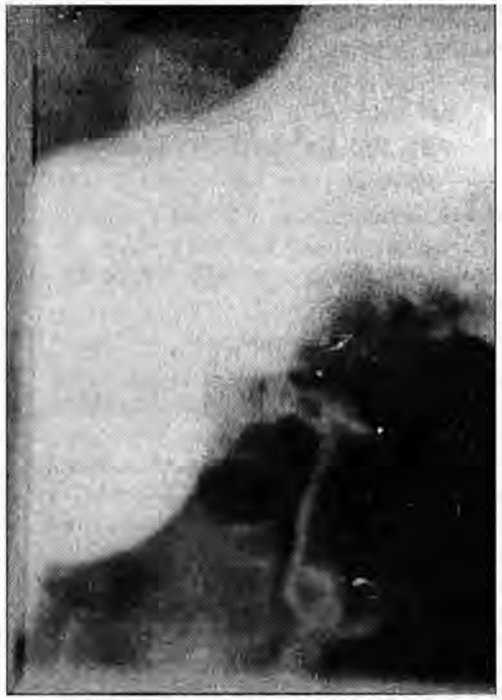


Fig. 1. Tranzit baritat la pacientul S.C. Fistulă gastrocolică

asociate în ultimele trei luni de scădere ponderală şi deshidratare. Tranzitul baritat relevă stază gastrică importantă si un traiect fistulos conducând la colonul transvers (fig. 1).

S-a practicat o gastrectomie "de revizie" în bloc cu rezecţie segmentară pentru jejun şi colonul transvers, cuprinzând şi traiectul fistulos. Examinarea piesei relevă un ulcer peptic la nivelul anastomozei, fistulizat în segmentele digestive subiacente. Evoluţia postoperatorie a fost favorabilă, cu toleranţă digestivă, tranzit intestinal şi stare de nutriţie normală.

Cazul 2: MV, de 43 ani, de sex masculin, este internat pentru diaree apoasă care apare imediat postprandial şi conţine alimente nedigerate, rectoragii, anorexie, eructaţii, vărsături fecaloide şi scădere ponderală masivă cu evoluţie de două luni. Clinic s-a notat o stare de caşexie iar biologic anemie severă şi hipoproteinemie. Tranzitul baritat arată un defect de umplere la nivelul antrului asociat unei comunicări patologice cu colonul transvers. Tuşeul rectal, colonoscopia şi clisma baritată constată şi prezenţa a trei leziuni polipoide voluminoase (cu diametrul de 2-3 cm) la 3, 15 şi respectiv 30 cm de orificiul anal, care la examenul histopatologic (endobiopsie) se dovedesc a fi maligne (cancer sincron). S-a practicat într-o primă etapă o gastrocolectomie lărgită, ridicându-se în bloc tumora gastrică (examenul histopatologic confirmă carcinomul gastric infiltrativ cu celule în "inel cu pecete") împreună cu fistula şi segmentul interesat din colonul transvers. La trei săptămâni interval s-a practicat şi o amputaţie abdominoperineală Miles pentru polipii degeneraţi. Bolnavul a supravieţuit 30 luni. De subliniat că în ancheta familială au fost identificate două cazuri de polipoză rectocolică.

Cazul 3: AM, de 61 ani, de sex feminin, care prezintă după trei săptămâni de la exereza colecistului şi apendicelui pentru "leziuni acute catarale" febră, anemie si dureri însoţite de apărare musculară la nivelul hipocondrului stâng, semne sugestive pentru un abces subfrenic. Un examen CT cu substanţă de contrast a relevat o comunicare între marea curbură gastrică şi unghiul splenic al colonului (fig. 2).

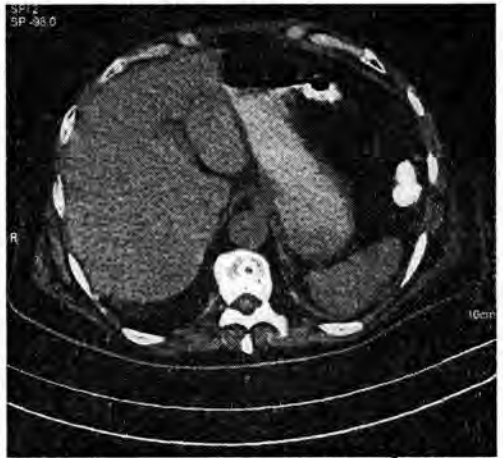


Fig. 2. Examenul CT al pacientei A.M. Fistulă gastrocolică

Laparotomia evidenţiază aderenţe strânse între stomac, marele epiploon şi colonul transvers dar nu un traiect fistulos (vindecare spontană ?). În schimb ultimii 30 cm ai ileonului, cecul şi colonul ascendent (aderente la structurile înconjurătoare) au un aspect brun negricios, necrotic, cu miros specific. Se practică o hemicolectomie dreaptă. Examenul anatomopatologic relevă aspecte specifice pentru boala Crohn. Postoperator apare o fistulă anastomotică cu o evoluţie capricioasă dar, în final, cu tratament medical, aceasta se închide, înregistrându-se vindecarea.

DISCUŢII

Comunicările patologice dintre stomac şi colon incluzând un traiect direct sau mediat de jejun cu continuitatea mucoasei între organele respective, descrise clasic ca şi complicaţii ale operaţiilor necorespunzătoare pentru boala ulceroasă (gastroenterostomii sau gastrectomii insuficiente cu refacerea continuităţii digestive tip Reichel-Polya) ori apărând în evoluţia cancerelor gastrice sau ale colonului transvers, şi-au modificat şi diversificat semnificativ în ultimele decenii spectrul condiţiilor etiologice (8,9,10,11,12). Astfel, în patologia gastrică, reducerea dramatică a indicaţiilor chirurgiei în terapia ulcerului gastroduodenal - şi proporţional a observaţiilor de ulcer peptic - a fost compensată de apariţia unor cazuri de FGC provocate de ulcerul gastric benign neoperat, limfom gastric, gastrită cu citomegalovirus sau ingestia de aspirină ori preparate antiinflamatorii nonsteroidiene (13, 14,15,16,17,18).

În patologia colonului s-au descris şi multiplicat observaţiile secundare în special bolii Crohn şi diverticulozei sau unor rarităţi de tipul carcinoidului colic sau observaţia noastră cu tumori sincrone ale stomacului şi rectocolonului (19,20,21,22). Au fost publicate şi primele observaţii de supravieţuiri postoperatorii prelungite - după leziuni determinate de cancer al stomacului sau colonului transvers (8,23).

În sfârşit, se adaugă etiologii excepţionale incluzând FGC consecutive unui abces ori pancreatite cronice, tumori renale, sindrom Zollinger-Ellison sau apărute după ruptura unui stent esofagian expandabil şi respectiv gastrostomii endoscopice etc. (11, 24,25,26,27,28).

De asemenea au fost publicate primele cazuri întâlnite la copii (27,29).

Din punct de vedere clinic, toţi autorii sunt de acord asupra caracterului „devastator" al apariţiei şi evoluţiei acestor leziuni ale căror simptome se adaugă celor ale suferinţei de bază, deteriorând rapid, adeseori în mod ireversibil, condiţia generală a bolnavului. După chirurgia gastrică, manifestările se instalează „trifazic" - operaţie, perioadă de linişte, fistulă - în cazul etiologiilor alternative tulburările apar insidios, agravând manifestările specifice afec-

TABELUL I

Simptomatologia în FGC

Dureri epi şi mezogastrice (în special în URPO)	83-100%
Diaree apoasă (5-6 scaune/zi) şi cu alimente nedigerate	74-100 %
Diminuare ponderală rapidă şi importantă	74-90%
Melenă	38-90%
Hematemeză (în leziunile înalte)	52-80%
Tumoră abdominală decelabilă clinic (în neoplazii)	80%
Astenie, anemie, malnutriţie, avitaminoze diverse	50%
Febră	25%
Fenomene dispeptice diverse	12-31%
Eructaţii şi vărsături fecaloide, halenă fetidă	12-31%

ţiunii respective (2,3,4,12).

Simptomatologia este dominată de două categorii de tulburări, cele legate de scurtcircuitul digestiv şi respectiv cele legate de influenţa deja menţionată asupra stării generale. Astfel, în afara triadei clasice: diaree apoasă cu alimente nedigerate (lienterie), eructaţii şi vărsături fecaloide, scădere în greutate rapidă, se descriu ierarhizate după frecvenţa apariţiei în tabelul I.

Diagnosticul clinic sugerat de anamneză cu reapariţia suferinţelor la un interval variabil după tratamentul chirurgical al bolii ulceroase, agravarea abruptă a suferinţei insidioase în cadrul unui sindrom de impregnaţie neoplazică sau după administrarea intempestivă a medicaţiei amintite, este confirmat de regulă de examenul radiologic cu substanţă de contrast. Toţi specialiştii atestă valoarea semnificativ superioară a irigografiei faţă de tranzitul baritat (presiunea folosită în ultima examinare facilitează obiectivarea traiectului fistulos) în peste 90% din cazuri (4,11,12). De amintit, ca metode anecdotice de diagnostic, clisma colorată sau cea „parfumată".

Computertomografia constituie o investigaţie demonstrativă, dar în ultima noastră observaţie s-a dovedit înşelătoare.

Gastroscopia vizualizează leziunile ulceroase sau proliferările maligne şi permite prelevarea de biopsii, dar obiectivează mai rar fistula. Colonoscopia este utilă pentru evidenţierea completă a leziunilor neoplazice ori din boala Crohn sau a celor multiple (polipoză, diverticuloză) (20,21).

Biologic, în afara anemiei, hipoproteinemiei şi eventual a retenţiei azotate consecutive malabsorbţiei, se poate evidenţia prezenţa markerilor specifici cancerului de colon.

Tratamentul FGC presupune şi o componentă profilactică reprezentată de chirurgia bolii ulceroase corect indicată şi executată. De asemenea, în unele cazuri determinate cu ulcere benigne, ingestia unor medicamente, boală Crohn etc, este menţionată vindecarea spontană (observaţia 3) sau după tratament medical (ciclosporină). Sunt citate şi vindecări obţinute prin nutriţie parenterală totală sau „astuparea" (paleativă) a fistulei cu fibrină umană (30,31).

Tratamentul chirurgical propriu-zis trebuie precedat de o corecţie volemică, metabolică şi hidroelectrolitică asociată cu vitamine şi medicamente dezinfectante ale tubului digestiv, suprapopulat în porţiunea proximală de flora colonică. Obiectivele actului operator sunt desfiinţarea scurtcircuitului digestiv, ridicarea leziunii cauzatoare şi prevenirea unor eventuale recidive (32).

În timp, chirurgia a fost adaptată atât posibilităţilor şi limitelor reanimării cât şi diversificării substratului etiologic şi lezional. Chirurgia în doi sau trei timpi practicată în perioada clasică: derivaţie externă (colostomie pe transvers sau anus colic drept) sau internă (ileotransversostomie sau ileosigmoidostomie), ambele îngreunând timpul esenţial care constă fie în excizia fistulei şi separarea organelor incluse cu rezecţie marginală sau limitată a acestora, fie în rezecţia "în bloc" gastro(jejuno)-colică, incluzând şi traiectul fistulos, urmată de refacerea imediată a continuităţii digestive. În sfârşit, ultimul timp este suprimarea colostomiei (1,5,6,31,32). Chirurgia într-un timp apare în prezent ca un gest radical atât pentru leziunile benigne, cât mai ales pentru cele maligne, oferind vindecări durabile şi de calitate (6,7,32,33).

CONCLUZII

Exceptând rarele situaţii de vindecare spontană sau după tratament medical, FGC beneficiază de chirurgie. Analiza atentă a etiologiei leziunii cât şi a comorbidităţii precum şi corectarea eficientă a deficitelor nutriţionale asociată cu o reechilibrare preoperatorie adecvată sunt decisive pentru succesul chirurgical.

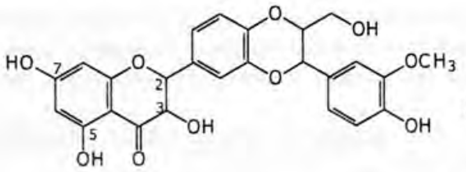
BIBLIOGRAFIE

1. Lahey FH, Swinton NW. Gastrojejunal ulcer and gastrojejunocolic fistula. *Surg Gynecol Obstet* 1935; 69 (599): 112.
2. Marshall SF, Knud-Hansen J. Gastrojejunocolic and gastrocolic fistulas. *Ann Surg* 1957; 145: 770-782.
3. Amlicke JA, Ponka JL. Gastrocolic and gastrojejunocolic fistulas: a report of 16 cases. *Am J Surg* 1964; 107: 744-750.
4. Cody JH, Di Vincenti Fc, Cowick DR et al. Gastrocolic and gastrojejunocolic fistulae. Report of twelve cases and review of the literature. *Ann Surg* 1975; 181: 376-380.
5. Akwari OE, Edis AJ, Wollaeger EE. Gastrocolic fistula complicating benign unoperated gastric ulcer. Report of four cases and review of literature. *Mayo Clin Proc* 1976; 223-230.
6. Juvara I, Priscu AL, Radu C et al. Fistulele gastrojejunocolice de origine ulceroasă. *Chirurgia* 1973; 22: 97-111.
7. Timaru I, Oprea IP, Davidescu M et al. Fistula gastrojejunocolică după gastrojejunostomie transmezocolică pentru ulcer duodenal stenozant. *Chirurgia* 2000; 15: 75-78.
8. Ponka JL, Rice RH. Gastrocolic fistula secondary to carcinoma of the stomach. Management of an unusual case surviving six years after radical operation. *Am J Surg* 1961; 102: 596-601.
9. Schweitzer RJ, Osborne MI. Gastrocolic fistula complicating carcinoma; report of a case due to carcinoma of the colon with successful resection. *Am J Surg* 1953; 87: 775-779.
10. Mac Mahan CE, Lund P. Gastrocolic fistulae of malignant origin. A consideration of its nature and report of five cases. *Am J Surg* 1963; 106: 333-335.
11. Laufer I, Joffe N, Stolberg H. Unusual causes of gastrointestinal fistula. *Gastrointest Radiol* 1977; 2: 21-25.
12. Pickhardt PJ, Bhalla S, Balfe DM. Acquired gastrointestinal fistulas: classification, etiologies and imaging evaluation. *Radiol* 2002; 224: 9-27.
13. Martinez LO, Manheimer L, Caral GL et al. Malignant fistulae of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1978; 131: 215-218.
14. Soybel D, Kestenberg A, Brunt EM et al. Gastrocolic fistula as a complication of benign gastric ulcer: report of four cases and update of the literature. *Br J Surg* 1989; 76: 1298-1300.
15. Allison JE. Gastrocolic fistula as a complication of gastric lymphoma. *Am J Gastroenterol* 1973; 59: 499-504.
16. Agel NM, Tanner P, Drury A et al. Cytomegalovirus gastritis, with perforation and gastrocolonic fistula formation. *Histopathol* 1991; 18: 165-168.
17. Peter ME, Benfield JR. Benign gastroenteric fistula and aspirin abuse. *Arch Surg* 1972; 104: 787-790.
18. Mimidis K, Papadopoulos V, Katsinelov P et al. Gastrocolic fistula secondary to nonsteroidal antiinflammatory drugs abuse in a cirrhotic patient. *Rom J Gastroenterol* 2004; 13: 39-44.
19. Bargen JA, Kerr JG, Hausner E et al. Rare complications of ulcerative colitis (1) colonic intussusception (2) colojejunogastric fistula. *Proc Staff Mayo Clin* 1937; 12: 385-391.
20. Pichney LS, Fantry GT, Graham SN. Gastrocolic and duodenocolic fistula in Crohn's disease (82 cases). *J Chir Gastroenterol* 1992; 15: 205-211.
21. Gharemani GG, Olsen J. Gastocolic fistula secondary to diverticulitis of the splenic flexure: report of a case. *Dis Colon Rectum* 1974; 17: 98-99.
22. Linch RC, Boese HL. Carcinoid tumor of transverse colon complicated by gastrocolic fistula. *Surg* 1955; 38: 600-604.
23. Forshaw MJ, Dastur JK, Murali K et al. Long term survival from gastrocolic fistula secondary to the adenocarcinoma of the transverse colon. *W J Surg Oncol* 2005; 3: 9-12.
24. Sibu SP, Stephenson SE Jr. Gastrocolic fistula secondary to pancreatic abcess: case report. *South Med J* 1974; 67: 367-368.
25. Hansen CP, Christensen A, Thagaard CS et al. Gastrocolic fistula resulting from chronic pancreatitis. *South Med J* 1989; 10: 1309-1310.

26. Altiparmak E, Saritas U, Disibayaz S et al. Gastrocolic fistula due to a broken esophagian self-expandable metalic stent. *Endoscopy* 2000 ; 32 : 572-574.
27. Cook RC. Gastrocolic fistula : a complication of gastrostomy in infancy. *J Pediatr Surg* 1969 ; 4 : 346-349.
28. Pein NK. Neonatal gastrocolic fistula : report of a case. *Lancet* 1948 ; 2 : 53-54.
29. Firor HV. Gastrojejunocolic fistula in an infant : a previously unrecorded etiology and reflections on management. *J Pediatr Surg* 1970 ; 5 : 450-453.
30. Kolman SD, Mirissale AA, Barsky VM. Treatment of gastrocolic fistula with home total parenteral nutrition : report of a case and review of the literature. *J Am Osteopath Assoc* 1988 ; 88 : 114-117.
31. Rots WIM, Mokoena T. Succesful endoscopic closure of a benign gastrocolonic fistula using human fibrin realant through endoscopic approach. A case and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003 ; 15 : 12-14.
32. Mathewson C Jr. Preliminary colostomy in the management of gastrocolic and gastrojejunocolic fistulae. *Ann Surg* 1941 ; 114 : 1000-1010.
33. Steer ML, Glotzer GJ. Colonic exclusion bypass principle : its use in the palliative treatment of malignant duodenocolic and gastrocolic fistulas. *Arch Surg* 1980 ; 115 : 21-28.
34. Barber KW Jr, Waugh JM, Priestley JT. Operation in one stage for gastrojejunocolic fistula. *Surg Clin N Am* 1962 ; 42 : 1443-1449.
35. Chung DPC, Li RSK, Leong Hi. Diagnosis and current management of gastrojejunocolic fistulas. *Hong Kong Med J* 2001 ; 7 : 439-441.

NOUTĂŢI

INTERRELAŢII STRUCTURĂ-ACTIVITATE ANTIOXIDANTĂ LA DERIVAŢII DE SILIBINA



Silibina

Silimarina, un complex flavanolignanic constituit, în principal, din silibină, izosilibină, silicristină, silidianină, izolat din fructele speciei *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (*Asteraceae*, armurariu), intră în componenţa a numeroase medicamente şi suplimente nutritive cu proprietăţi hepatoprotectoare şi hepatoregeneratoare. Dintre componentele silimarinei cea mai activă este silibina. Varga et al. (2001) au evidenţiat faptul că silibina inhibă *in vitro* eliberarea radicalului anion superoxid, translocarea protein-kinazei C şi activitatea NADPH-oxidazei. În urma sintezei unor analogi structurali ai silibinei şi studiului efectelor antioxidante ale acestora, Varga et al. au constatat că : a) nucleul de bază este răspunzător de inhibarea eliberării radicalului anion superoxid de către neutrofile via inhibarea translocării protein-kinazei C ; b) prezenţa grupărilor hidroxil în 5 şi 7 este esenţială pentru inhibarea activităţii xantin-oxidazei ; c) prezenţa unei duble legături în poziţia 2-3 este esenţială pentru acţiunea de scavenger faţă de radicalul hidroxil şi, implicit, pentru protejarea LDL de oxidare. Rezultatele obţinute sugerează faptul că dehidrosilibina, metabolit al silibinei, ar putea justifica efectele antioxidante ale silibinei *in vivo* (Varga Zs, Seres I, Nagy E et al. Structure prerequisite for antioxidant activity of silybin in different biochemical systems *in vitro*. *Phytomedicine* 2006 ; 13 : 85-93).

Anca Miron

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

CHIRURGIE **CAZURI CLINICE**

HIDRONEFROZĂ UNILATERALĂ CONGENITALĂ CU MEGAURETER DEPISTATĂ ANTENATAL. PREZENTARE DE CAZ

R. Socolov[1], Carmen Stratone[1], Demetra Socolov[2]
Spitalul de Obstetrică Ginecologie "Elena Doamna" Iaşi
1 Clinica a III-a Obstetrică Ginecologie
2 Centrul Medical Avicenna Iaşi

PRENATAL DIAGNOSTIC OF CONGENITAL UNILATERAL HYDRONEPHROSIS WITH MEGAURETER- A CASE PRESENTATION (Abstract) : Unilateral mild hydronephrosis with ureteral dilatation is a condition that can be detected by careful prenatal ultrasound examination. We present such a case, in a 26 year pregnant woman with hereditary antecedents (mother with Ombredan disease). The fetal ultrasound at 34 weeks indicated a left anechogenic sinuos image, identified as dilated ureter, and connected to a grade 2 hydronephrotic kidney. Normal data regarding the other kidney and the bladder made us recommend a close follow-up, considering this case as with a good prognosis. After birth, reassessment was favourable, and at 1 year follow-up the child was in good condition, and the kidney functional. We conclude that this case is a unilateral congenital megaureter, of probably obstructive origins, with a mild hydronephrosis. A good outcome was suggested by the late diagnostic, unilateral condition, and normal fetal ultrasound description regarding morphology, biometry and amniotic fluid. **Key words** : MEGAURETER, CONGENITAL HYDRONEPHROSIS, FETAL ULTRASOUND

Patologia reno-ureterală la făt este accesibilă, în prezent, diagnosticului ecografic, care are o sensibilitate bună pentru acest segment. In studiul multicentric EUROFETUS cu ecografie de rutină care a depistat 3685 anomalii congenitale (1), această sensibilitate atingea 84,8%, depăşită doar de anomaliile SNC (88,3%) ; detectarea anomaliilor minore de tract urinar este menţionată în 89,1% din cazuri.

După detectare, este importantă evaluarea severităţii cazului, şi stabilirea prognosticului. Prezentăm în continuare, cu ajutorul unui caz clinic, modalitatea propusă de noi pentru evaluarea şi conduita de specialitate într-un megaureter congenital asociat cu hidronefroză unilaterale.

PREZENTARE DE CAZ

Este vorba de o gravidă de 26 ani, primipară, cu antecedente familiale (mama) cu boală Ombredan manifestată prin absenţa degetelor la ambele mâini. Urmărirea prenatală nu a arătat elemente deosebite în trimestrul I şi II de sarcină. La ecografia efectuată la 34 săptămâni de amenoree, se

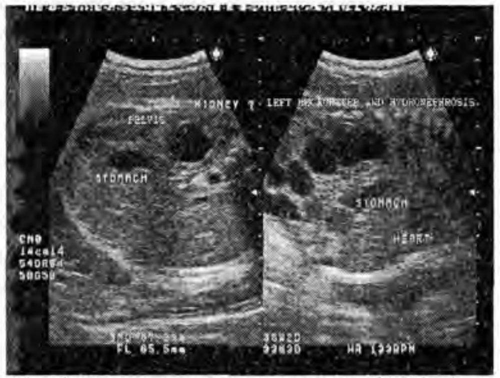


Fig. 1. Megaureter unilateral congenital depistat ecografic la 34 săptămâni

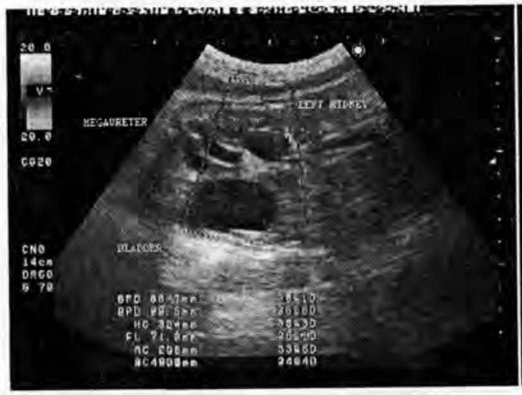


Fig. 2. Rinichi cu hidronefroză şi ureter dilatat. Vezica urinară este normală (36 săptămâni)

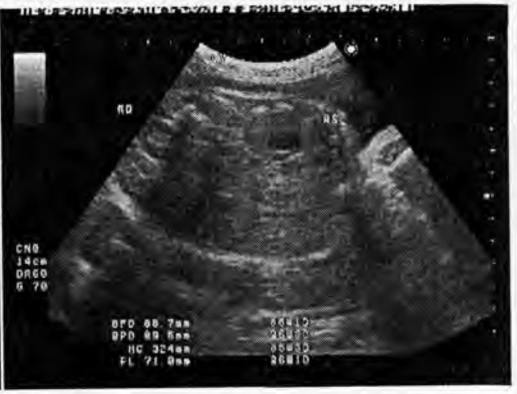


Fig. 3. Corticala renală stângă are grosime normală

constată imagine anecogenă sinuoasă, localizată la nivelul hemi-abdomenului stâng, distinctă de stomac sau vezica urinară (fig. 1).

La reverificarea peste 10 zile, imaginea se menţine şi este conectată la rinichiul stâng - care are corticala normală, cu slabe dilataţii caliceale (hidronefroză grad II). Vezica urinară şi rinichiul controlateral sunt de aspect normal, lichidul amniotic şi biometria corespunzătoare vârstei gestaţionale, iar explorarea morfologică nu evidenţiază alte anomalii ecografice (fig 2 şi 3).

După consultul interdisciplinar cu neonatologii şi pediatri, s-a decis monitorizarea fătului, naşterea prin cezariană şi reevaluarea postnatală precoce şi la 3 luni. Diagnosticul s-a confirmat astfel postnatal, iar urmărirea cazului la 3 luni şi la un an nu a arătat o afectare a dezvoltării psiho-somatice.

DISCUŢII

Evaluarea tractului urinar superior este parte componentă a oricărei ecografii morfologice fetale la sarcinile peste 20 săptămâni. Ea trebuie repetată la fiecare ecografie, şi să privească atât caracteristicile renale (dimensiuni, suprafaţă, dilataţie pielocaliceală) cât şi aspectul ureterului (normal nevizualizat), şi vezica urinară (dimensiune maximă, stare de plenitudine).

Hidronefroza, în acest context, trebuie cuantificată pentru a preciza severitatea. Astfel, Filly et al. (2) citează următoarele criterii care, izolat sau asociate, pot semnifica hidronefroza:

- dilataţia pielo-caliceală renală peste 4 mm (sub 32 săptămâni) respectiv 7 mm;
- raport pelvis/rinichi >0,28;
- dilataţii caliceale prezente.

După Bobrowski et al. (3), evaluarea dilataţiei pielo-caliceale renale are ca prag de normalitate 4 mm la <32 săptămâni, şi 7 mm la >32 săptămâni.

După clasificarea dată de Societatea de Urologie Fetală (4), gradele hidronefrozei sunt:

- gradul 0- fără dilataţie;
- gradul I dilataţie limitată la pelvisul renal;
- gradul II: dilataţie a pelvisului şi cu vizualizarea calicelor;
- gradul III: dilataţie semnificativă a pelvisului şi calicelor renale;
- gradul IV: imagine de gradul III asociată cu subţierea corticalei renale.

În ceea ce priveşte megaureterul congenital, depistat şi în cazul prezentat, el este prezent mai frecvent la sexul masculin, şi pe partea stângă. Tipul I este cel fără hidronefroză asociată, iar tipul II şi III au hidronefroze de grad I-II respectiv III-IV asociate (2). Cazul prezentat s-ar descrie ca megaureter congenital stâng tip II asociat cu hidronefroză grad II (fără subţierea semnificativă a corticalei renale).

În ceea ce priveşte evoluţia acestor cazuri, un studiu efectuat de Gunn et al. arată că cele mai multe sunt tranzitorii, dispărând la reevaluarea după 6 săptămâni în 72% (5).

Factorii prognostici defavorabili sunt:

- bilateralitatea hidronefrozei. Drenajul şi funcţia renală se amneliorează pre şi postnatal în 80% din cazurile unilaterale (6), iar riscul de progresie este de 8 ori mai mare pentru cazurile bilaterale (3);
- prezenţa refluxului vezico-ureteral (0,35% din totalul anomaliilor reno-urinare detectate antenatal) (5);
- asocierea oligoamniosului - de obicei cu instalare mai precoce (sub 30 săptămâni) şi apare la 30% din anomaliile din studiul lui Shimada et al. (7).

Tratamentul conservator este recomandat în toate cazurile cu factor prognostic bun.

Tratamentul chirurgical se aplică doar cazurilor cu afectare renală severă anatomică şi funcţională (8).

CONCLUZII

Considerăm că în acest caz este vorba de un megaureter congenital (obstructiv) unilateral asociat cu o hidronefroză moderată. Dilataţia ureterală, conferind o protecţie pentru rinichi, afectează moderat prognosticul în aceste uropatii tardive.

Evaluarea postnatală completează necesar stabilirea prognosticului cazului, marcat în general de o evoluţie favorabilă.

BIBLIOGRAFIE

1. Grandjean H, Larroque D, Levi S. Sensitivity of routine ultrasound screening of pregnancies in the Eurofetus database. The Eurofetus Team. *Ann NY Acad Sci* 1998; 847: 118-124.
2. Filly RA, Feldstain VA. Fetal Genitourinary Tract. In: Callen PW editor. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000, 517-551.
3. Bobrowski RA, Levin RB, Launa MP et al. In utero progression of isolated renal pelvis dilatation. *Am J Perinatol* 1997; 14: 423-426.
4. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: Introduction of the system used by the Society for fetal urology. *Pediatr Radiol* 1993; 23: 478.
5. Gunn TR, Mora JD, Pease P. Antenatal diagnosis of urinary tract abnormalities by ultrasonography after 28 weeks gestation: incidence and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 479-486.
6. Ozcan Z, Anderson PJ, Gordon I. Prenatally diagnosed unilateral renal pelvic dilatation: a dynamic condition on ultrasound and diuretic renography. *J Urol* 2004; 172: 456-459.
7. Shimada K, Taguchi K, Hosokawa S et al. Perinatal management of congenital anomalies of the urinary tract detected in utero. *Nippon Hinyokika Grakkai Z* 1990; 81: 122-129.
8. Csaicsich D, Greenbaum LA, Aufricht C. Upper urinary tract: when is obstruction obstruction. *Curr Opin Urol* 2004; 14: 213-217.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

CHIRURGIE CAZURI CLINICE

EFECTELE DECOMPRESIUNII ABDOMINALE BRUSCE ASUPRA FUNCŢIEI CARDIO-PULMONARE

N. Cernea[1], Daniela Cernea[2], Cristina Berteanu[3]
Spitalul Clinic de Urgenţă Craiova
1 Clinica Obstetrică-Ginecologie
2 Clinica ATI
Spitalul Clinic de Urgenţă Bucureşti
3 Clinica ATI

SUDDEN ABDOMINAL DECOMPRESSION EFFECTS ON THE CARDIO-PULMONARY FUNCTION (Abstract): The authors present certain observations on a female patient with large uterine fibroma, HTA and obesity who underwent a cardiac stop in the moment of excising fibroma out of the peritoneal cavity; she was resuscitated but the cardiac stop repeated for two times and finally she survived. Four months later, total hysterectomy with bilateral annexetomy was performed with no incidencies. We discuss on the intraabdominal pressure increase effect (IAP) more than 10-15 mmHg determining an intraabdominal hypertension (IAH) with negative effects on the tissular and cell perfusions and producing an " abdominal compartment syndrome" (ACS). Intraabdominal hypertension has a significant consequence on the cardio-vascular system by reducing the cardiac precharge, cardiac contractility decrease, cardiac flow decrease and postcharge increase. All these changes reduce the heart ability to fit to sudden abdominal decompression and producing a vacuum into the abdominal vessels and stopping the heart by a more significant reducing of the precharge and cardiac flow. **Key words**: UTERINE FIBROMA, ABDOMINAL DECOMPRESSION, RESPIRATORY CARDIAC STOP

Creşterea presiunii intra-abdominale şi intratoracice determină o hipertensiune intra-abdominală cu scăderea perfuziei tisulare şi grave consecinţe asupra organelor abdominale şi toracale. Presiunea intra-abdominală poate să crească lent în cazul dezvoltării unor tumori abdominale (fibroame, chisturi de ovar), ascită, hemoragii intraperitoneale sau retroperitoneale, distensii intestinale produse din diferite motive: sepsis abdominal, sarcină ajunsă la termen, cât şi în cazul laparascopiei prin introducerea CO$_2$ în cavitatea abdominală.

Creşterea presiunii intra-abdominale (PIA) peste 10-15 mmHg are efecte negative în special asupra organelor abdominale. Efectele cele mai evidente se constată asupra hemodinamicii care este extrem de sensibilă la variaţii mari ale PIA. Abdomenul are o mare toleranţă la creşteri de volum a conţinutului acestuia şi organele abdominale s-au adaptat în timp la o anumită presiune. Decompresiunea bruscă poate avea însă efecte negative, în special asupra sistemului cardiorespirator (1).

CAZ CLINIC

S. Maria, 48 ani (F.O. 1680/2580/2000) a fost internată în Clinica de Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Clinic de Urgenţă Craiova, cu diagnosticul de fibrom uterin voluminos, HTA, obezitate gr. III. Antecedentele eredocolaterale sunt fără relevanţă; antecedentele personale relevă două naşteri, HTA cu valori ce au atins şi 240/100 mmHg, pentru care a urmat un tratament cronic cu hipotensoare. Bolnava prezintă un disconfort accentuat, motiv pentru care s-a internat în vederea intervenţiei chirurgicale. Examenul local relevă distensie abdominală produsă de o formaţiune tumorală care depăşeşte ombilicul şi care a fost estimată ecografic de 30/25/25 cm, cu un conţinut neregulat determinat de multipli noduli fibromatoşi, situaţie confirmată intraoperator. Datele de laborator au fost în limite normale în afară de o hiperglicemie de 1,64 g%, fără glicozurie. Se intervine chirurgical sub anestezie generală IOT. Se deschide cavitatea abdominală printr-o incizie pubo-paraombilicală. Se examinează conţinutul abdominal şi se confirmă diagnosticul clinic şi ecografic. În momentul exteriorizării fibromului din cavitatea abdominală, în vederea extirpării, bolnava face stop cardiorespirator. Se practică resurscitare cardiacă prin masaj cardiac transdiafragmatic, adrenalină i.v.perfuzie în jet şi cordul îşi reia funcţia, dar la intervale scurte, se mai repetă încă două stopuri cardiace care de asemenea sunt remise prin aceleaşi metode de resurscitare. Bolnava îşi reia funcţia cardiorespiratorie, în următoarle minute, după ultima resuscitare. Se închide imediat abdomenul cu fire totale. Pacienta este supravegheată în continuare în serviciul ATI şi este externată în condiţii bune. Revine după 4 luni pentu finalizarea cazului, deoarece acuzele de presiune abdominală şi toracică se menţin. Reintervenţia se practică sub anestezie generală (IOT) dar nu se mai exteriorizează tumoara. Se practică în condiţii destul de dificile histerectomia totală cu anexectomie bilaterală fără să se mai repete accidentul de la prima intervenţie. Evoluţia postoperatorie este favorabilă. Pacienta este revăzută la 3 şi 6 luni după ultima intervenţie fără probleme cardio-pulmonare, valorile tensionale se menţin la limita superioră a normalului (150/80 mmHg), ţinând seama de vârsta de 48 ani a bolnavei. Valorile glicemiei se menţin, de asemenea, în limite normale.

DISCUŢII

Presiunea intra-abdominală (PIA) este considerată patologică atunci când depăşeşte 10-15 mmHg. Peste acestă limită se produce o hipertensiune intra-abdominală (HIA) care va avea efecte negative asupra sistemului cardiovascular, renal, cu tulburări neurologice şi respiratorii, cu dezvoltarea unui sindrom al comportimentului abdominal (SCA) (2,3,4,5). Cel mai afectat organ, în cazul HIA, este rinichiul şi sistemul cardiovascular, dacă valoarea tensiunii intra-abdominale este peste 20-25 mmHg. Efectele cele mai evidente se constată asupra sistemului cardio-circulator, în special, dacă se asociază şi alţi factori morbizi, ca: obezitatea, hipertensiunea arterială şi indirect anestezia generală prin ascensiunea diafragmului, factori întâlniţi şi în cazul nostru. Creşterea presiunii intra-abdominale determină ascensiunea diafragmului cu orizontalizare şi compresiune cardiacă, creşterea presiunii intrapleurale. Presiunea intraabdominală crescută determină compresiune vasculară cu scăderea fluxului sanguin în vena cavă inferioară şi venele retroperitoneale, elemente ce vor scădea presarcina cardiacă şi contractilitatea cordului, ca şi creşterea postsarcinii (6,7).

Toate aceste elemente au ca efect reducerea debitului cardiac şi scăderea tensiunii arteriale medii.

Dacă aceste mecanisme acţionează o perioadă mai lungă, determină în timp o insuficienţă cardiacă ce nu mai poate face faţă unei alte stări ca decompresiunea bruscă abdominală (8). În acest context prin vacuum produs în vena cavă inferioară, în vasele splahnice şi în general în toată circulaţia abdominală stagnează şi un volum mare de sânge, presiunea cardiacă este şi mai scăzută, irigaţia în coronare este aproape absentă şi se produce oprirea cordului. Această posibilitate este cu atât mai mare în cazul unui cord insuficient indus şi de hipertensiunea arterială, ca în observaţia noastră.

Credem că acest efect îl are şi extragerea fătului în cazul unei cezariene, cu sau fără exteriorizarea uterului, când presiunea intra-abdominală scade brusc şi perturbă hemodinamica vasculo-cardiacă. Deosebirea în acestă situaţie constă în faptul că în cursul sarcinii HIA este de scurtă durată (4-8 săptămâni) şi nu modifică perfuzia organelor intra-abdominale şi intratoracice.

În observaţia prezentată au intervenit mai mulţi factori (HTA, obezitatea), care s-au asociat creşterii presiunii intra-abdominale generată de fibromul voluminos. Această constatare ar putea fi luată în discuţie şi anume, faptul că tensiunea arterială a scăzut după îndepărtarea fibromului. Se admite că HIA reduce fluxul sanguin, scade rata filtratului glomerular şi determină o disfuncţie tubulară cu efecte directe asupra rinichiului, dar şi efect endocrin şi hemodinamic (9). O creştere a hormonului antidiuretic şi schimbarea în sistemul renină-angiotensină-aldosternon (RAA) cu creşterea producţiei de renină şi aldosteron, a peptidei atrială natriuretică şi catecolaminelor circulante se constată în cazul HIA (10) şi care ar favoriza sau induce hipertensiunea.

În observaţia nostră valorile TA s-au redus după intervenţie şi credem că s-au datorat unei irigaţii renale optime. Hiperglicemia (1,64 g%) a fost indusă probabil de disfunţia endocrină a pancreasului, deoarece postoperator valorile glicemiei au fost în limite normale şi s-au menţinut, ca atare şi la testele efectuate ulterior. Singurul domeniu persistent în acest caz a fost obezitatea care s-a menţinut.

De menţionat faptul că sub anestezie generală diafragmul ascensionează, expansiunea cutiei toracice este mai redusă fapt ce a îngreunat mult resuscitarea în momentul stopului cardiorespirator.

În concluzie, am prezentat cazul mai mult pentru interpretarea fiziopatologică a fenomenului şi reevaluarea hipertensiunii intra-abdominale, care dacă nu este remisă în timp util, prin decompresiune abdominală lentă şi progresivă, poate duce la "sindromul compartimentului abdominal" care este asociat cu reducerea perfuziei tisulare şi celulare şi deci compromiterea organelor abdominale, dar şi toracice.

BIBLIOGRAFIE

1. Michaud D, Abbas M, Gelinas C, Albert S. Intra-abdominal pressure monitoring for critically ill patients. *Spring* 2003 ; 14 (1) : 15-19.
2. Burch JM, Moore EE, Moore FA, Franciose R. The abdominal compartment syndrome. *Surg Clin N Am* 1996 ; 76 : 833-842.
3. Ivatury RR. Intra-abdominal hypertension : the abdominal compartiment syndrome. In : Ivatury RR, Cayten GG editors. *The Textbook of Penetrating Trauma*. Baltimore : Wiliams and Wilkins, 1996, 939-951.
4. Saggi BH, Sugarman HJ, Ivatury RR, Blomfield GL. Abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 1998 ; 45 : 597-609.
5. Pelosi P, Croci M, Ravagnam I et al. Respiratory system mechanics in setaded, paralyzed morbiditly obese patients. *J Appl Physiol* 1997 ; 82 (3) : 811-818.
6. Cuillen DJ, Coyle JP, Teplick R, Long MC. Cardiovascular, pulmonary, and renal effects of massively increased intra-abdominal pressure in critically ill patients. *Crit Care Med* 1989 ; 17 : 118-121.
7. Ridings PC, Bloomfield GL, Bloker GR, Sugerman HJ. Cardiopulmonary effects of raised intra-abdominal pressure before and after intravascular volume expansion. *J Trauma* 1995 ; 39 : 1071-1075.

8. Cheatham ML, Safcsak K, Blok EL, Nelson LD. Preload assessment in patients with an open abdomen. *J Trauma* 1999 ; 46 : 16-22.
9. Malbrain MLNG. Intra-abdominal pressure in the intensive care unit : Clinical toolor toy ?. In : Vincent JL editor. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin : Springer, 2001, 5447-5485.
10. LeRouth D, Bark H, Nyska M, Glick SM. The effect of abdominal pressure on plasma antidiuretic hormone levels in the dog. *J Surg Res* 1982 ; 32 : 65-69.

NOUTĂŢI

FINGOLIMOD (FTY720) ÎN ADMINISTRARE ORALĂ PENTRU TRATAMENTUL SCLEROZEI MULTIPLE

Fingolimod (FTY720) este un nou imunomodulator cu administrare pe cale orală, aflat în evaluare în prezent pentru tratamentul sclerozei multiple. În studiul prezentat au fost înrolaţi 281 pacienţi care au primit fingolimod (în doză de 1,25 sau 5 mg, o dată pe zi, zilnic) sau placebo. Evaluarea terapiei s-a făcut pe o perioadă de 6 luni, atât din punct de vedere clinic, cât şi prin rezonanţă magnetică, unde s-a urmărit evoluţia zonelor gadolinium – pozitive. Studiul s-a realizat complet pentru 255 pacienţi. Scăderea cea mai importantă a zonelor afectate la MRI s-a obţinut cu fingolimod în doza de 1,25 mg (1 leziune, $p < 0{,}001$), faţă de 5 mg (3 leziuni, $p = 0{,}006$) sau placebo (5 leziuni). Rata anuală de recădere a fost de 0,77 în grupul placebo, 0,35 în grupul cu fingolimod 1,25 mg ($p = 0{,}009$) şi 0,36 în grupul cu fingolimod 5 mg ($p = 0{,}01$). Efectele adverse au fost reprezentate de dispnee, cefalee, diaree, greţuri sau creşteri asimptomatice ale transaminazelor (10%, respective 12% în grupul tratat cu fingolimod şi 1% în grupul placebo). Un caz de encefalopatie posterioară reversibilă a apărut în grupul cu fingolimod 5 mg. Substanţa este în continuare în evaluare în studii pe termen lung (Kappos L et al. Oral Fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 1124-1140).

Corina Dima-Cozma

FLAVONOIZII ŞI RISCUL DE CANCER COLORECTAL

Există ipoteza că flavonoizii alimentari ar putea inhiba dezvoltarea cancerului colorectal prin mecanismul de protecţie a ţesuturilor împotriva radicalilor liberi de oxigen şi inhibarea proliferării celulare, dar sunt puţine studii observaţionale asupra acestei constatări. Astfel, în SUA, s-a derulat un studiu prospectiv, pentru a evalua asocierea între aportul de flavonoizi şi incidenţa cancerului colorectal. Cercetarea a fost efectuată pe un lot de 71.976 femei incluse în „Studiul Sănătăţii Asistentelor Medicale" şi 35.425 bărbaţi din „Studiul de Supraveghere a Sănătăţii Angajaţilor". Aportul alimentar a fost evaluat în anii 1990, 1994 şi 1998, folosindu-se un chestionar asupra frecvenţei alimentaţiei. S-a utilizat modelul Cox pentru a estima riscul relativ al cancerului colorectal. Între 1990-2000, în lotul studiat, s-au înregistrat 878 cazuri noi de cancer colorectal (498 la femei şi 380 la bărbaţi). S-a constatat că aportul total de flavonoizi nu a fost invers asociat cu riscul de cancer colorectal, nici la femeile şi nici la bărbaţii din lotul luat în studiu. Riscul relativ combinat pentru cel mai mare quintil comparat cu cel mai mic a fost de 1,19 (IC95% =0,94 ; 1,49 ; p=0,15). De asemenea, aporturi mai mari de flavonoli (incluzând cuercetin, miricetin şi campferol) nu au fost corelate cu un risc mai mic de cancer colorectal. Aceste date arată că există o susţinere scăzută a ipotezei că aportul de flavonoizi ar scădea riscul de cancer colorectal, cel puţin în populaţia luată în studiu (Lin J, Zhang SM, Wu K et al. Flavonoid intake and colorectal cancer risk in men and women. *Am J Epidemiol* 2006 ; 164 (7) : 644-651).

Alina Manole, Raluca-Elena Caşotă

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

RISCURI ŞI DIFICULTĂŢI ÎN TRATAMENTUL NEOPLASMELOR DE ETAJ FACIAL INFERIOR

Carmen Giuglea, I.P. Florescu, S. Marinescu, Noela Elena Ionescu, Ruxandra Mihai, Anca Oporanu
Spitalul Clinic de Urgenţă "Bagdasar-Arseni" Bucureşti
Secţia de Chirurgie Plastică şi Reconstructivă

RISKS AND DIFFICULTIES IN THE TREATMENT OF THE LOWER FACE MALIGNANT TUMORS (Abstract): The extensive malignant tumors of the face impose numerous problems regarding the surgical treatment due to, on one hand to their extension and on the other hand, to the aggresivity of the histological entity. The histopathology and the grading of these tumors are very helpful in orientating the specialist to choose the best therapeutic protocol in each case. **Key words**: FACIAL TUMOR, GRADING, SURGICAL TREATMENT

Necesitatea stabilirii unei conduite terapeutice clare se impune cu precădere în chirurgia oncologică, ramură chirurgicală unde corecta abordare a cazului este esenţială pentru creşterea speranţei de viaţă. De aceea şi în cazul tumorilor maligne extinse de la nivelul feţei, în funcţie de întinderea leziunilor, de agresivitatea formei anatomopatologice şi de asocierea sau nu cu tratamentul radioterapic, apar multiple probleme de conduită terapeutică, pe care chirurgul plastician trebuie să le rezolve atunci când este implicat.

Dorim să punem în discuţie cazurile borderline sau cazurile insuficient sau incorect tratate, cu evoluţie spre agravare, în care tratamentul trebuie să fie nuanţat.

PREZENTARE DE CAZ

Vom exemplifica în cele ce urmează prin prezentarea unui pacient S.M., în vârstă de 47 ani, internat pentru prima dată în secţia noastră în martie 2004, pentru un carcinom epidermoid de limbă şi planşeu bucal, cu osteoradionecroză mandibulară, operat şi iradiat în urmă cu 3 ani (fig. 1). Pacientul se internează cu suspiciunea de recidivă tumorală, prezentând o ulceraţie infectată la nivelul regiunii mandibulare stângi şi un bloc tumoral la nivelul planşeului bucal, ce înglobează şi bontul lingual, prezentând un miros fetid, imposibilitatea masticaţiei, dificultate în închiderea completă a orificiului bucal.

După efectuarea unui bilanţ clinico-biologic complet, în urma căruia nu s-au decelat metastaze la distanţă, a urmat o perioadă de pregătire preoperatorie a bolnavului care a constat din tratament de reechilibrare hemo-hidroelectrolitică, tratament de creştere a imunităţii generale, efectuarea de traheostomă şi gastrostomă temporare pentru a asigura respiraţia şi alimentaţia postoperator. S-a decis efectuarea intervenţiei chirurgicale radicale, cu rezecţia ţesutului tumoral ce includea planşeul bucal, limba restantă (conservându-se doar baza limbii), partea inferioară a mucoasei ambilor obraji, regiunea mentonieră şi submandibulară, îndepărtându-se şi mandibula osteitică până la nivelul unghiurilor mandibulare. În momentul alegerii modalităţii de reconstrucţie a etajului facial inferior, s-au avut în vedere 2 soluţii şi anume: lamboul miocutan din pectoralul mare pentru reconstrucţia părţilor moi asociat cu plăcuţă de titan folosită ca suport mandibular sau o reconstrucţie cu un lambou compozit osteoseptomiocutan fibular liber transferat. S-a ales ca soluţie de primă intenţie lamboul pectoral cu plăcuţă de titan din câteva considerente. S-a considerat că mărimea defectului postexcizional nu ar fi putut fi compensat de aportul tisular conferit doar de lamboul fibular (lamboul pectoral a putut crea atât un neoplanşeu bucal, cât şi partea inferioară a ambilor obraji). De asemenea, este bine cunoscută marea fiabilitate a lamboului pectoral, putând conferi o siguranţă mai mare în cazuri cu risc infecţios crescut sau asociate cu leziuni de radionecroză.

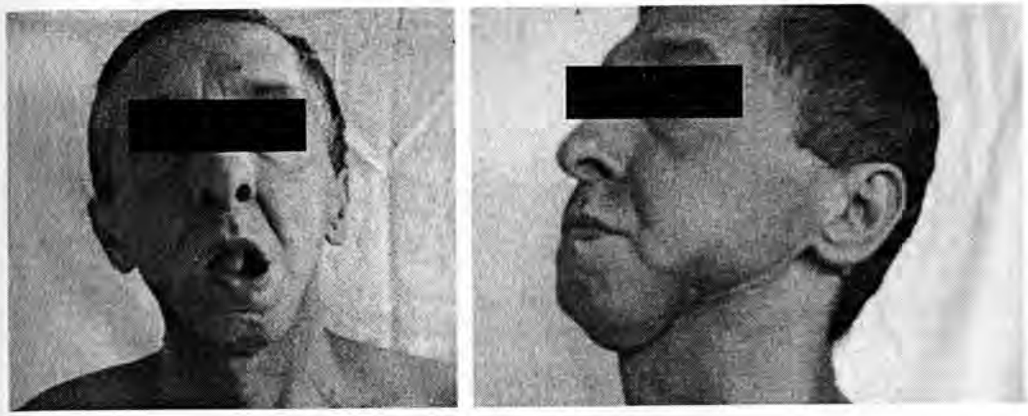

[redacted]
[redacted]

Fig. 1. Aspect preoperator

Astfel, după excizia lărgită efectuată, s-a înlocuit mandibula cu plăcuţa de titan, căreia i s-a dat o curbură şi o lungime corespunzătoare. S-a recoltat un lambou muscular din marele pectoral de partea dreaptă (1), cu o insulă tegumentară în formă de "L" de apx. 18/15 cm, care s-a introdus sub neomandibulă şi s-a rabatat spre exterior, învelind-o (fig. 2). În acest fel, o parte a insulei tegumentare a rămas endobucal, reconstituind planşeul bucal, cealaltă parte înlocuind tegumentul regiunii submandibulare şi mentoniere. Între aceste două porţiuni s-a dezepidermizat o bandă de cca. 10/2,5 cm, la care s-a suturat marginea cruentă a buzei inferioare conservate.

Evoluţia postoperatorie a fost favorabilă, cu excepţia a 2 zone marginale de la nivelul insulei tegumentare exterioare care s-a necrozat (fig. 3). După detersarea lor, plăgile granulare au fost grefate cu PLD (fig. 4).

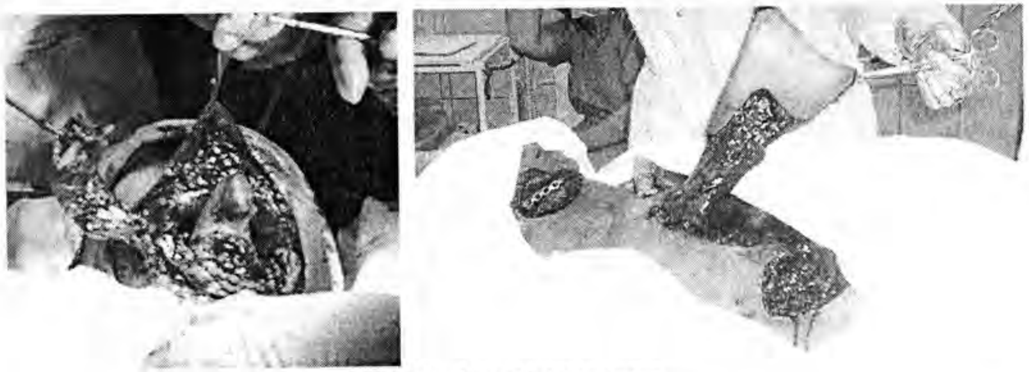


Fig. 2. Aspect intraoperator

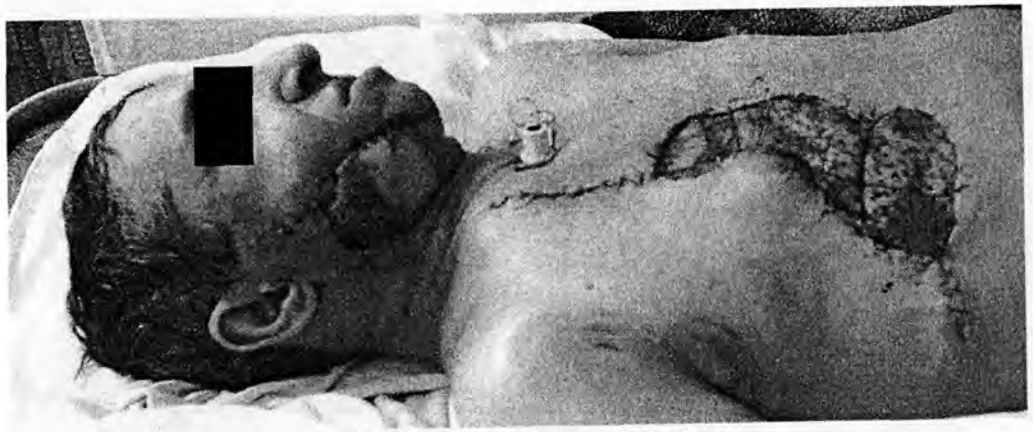


Fig. 3. Aspect postoperator la 5 zile

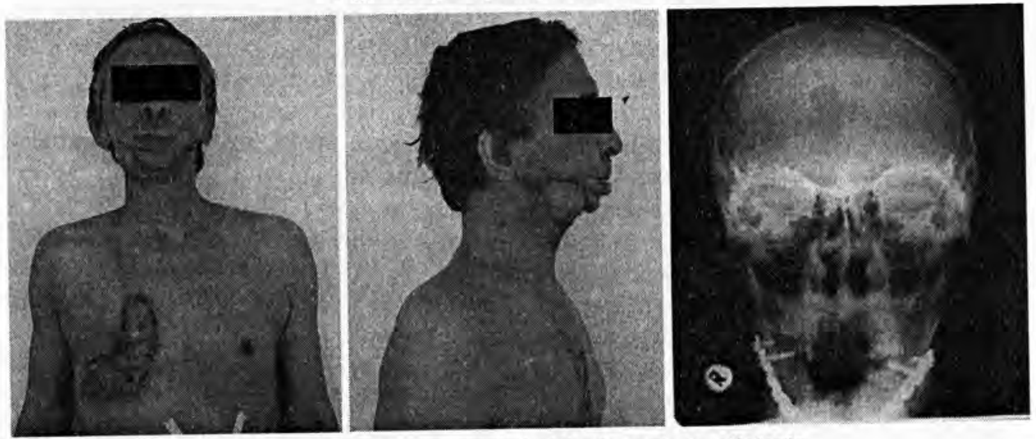


Fig. 4. Aspect postoperator la 1 lună, control radiologic

La aproximativ 9 luni de la vindecarea completă a leziunilor, făcându-se o altă reevaluare a pacientului, situaţia locală se prezenta astfel: lambou complet integrat endobucal, fără apariţia de recidivă locală, prolabând însă spre interiorul cavităţii bucale pe care o micşorează; un grad de insuficienţă mandibulară asociat şi cu o mobilitate scăzută a acesteia. Se decide de această dată efectuarea extragerii plăcuţei de titan şi a reconstrucţiei mandibulare cu un lambou osteoseptomiocutan fibular liber transferat. Concomitent s-a efectuat o micşorare a volumului planşeului bucal, cu aplatizarea acestuia şi mărirea cavităţii bucale (2).

Lamboul osteoseptomiocutan fibular (3) a fost recoltat cu o insulă tegumentară de aproximativ 25/10 cm, o lungime a fibulei de 23 cm şi cu un fragment din corpul muscular al solearului, pentru a putea asigura o acoperire completă a osului (fig. 5). Fibula s-a fracturat în 3 segmente pentru a putea crea cele 2 ramuri mandibulare şi mentonul, fiind fixate între ele şi de unghiurile mandibulei cu plăcuţe cu şuruburi. Anastomoza s-a efectuat între vasele peroniere ale lamboului şi vasele temporale superficiale de partea stângă, neafectate de iradiere. Neomandibula a fost acoperită parţial de insula tegumentară, parţial de muşchiul solear care a fost grefat (fig. 6). Evoluţia postoperatorie a fost bună, cu excepţia unei perioade de 4-5 zile de angorjare.

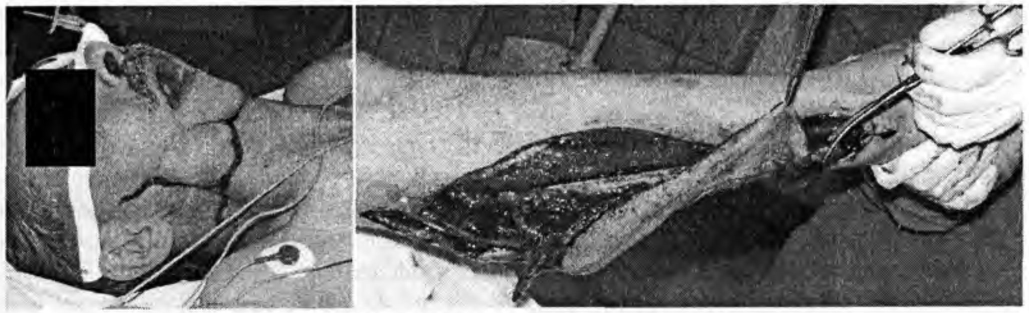


Fig. 5. Aspecte intraoperatorii

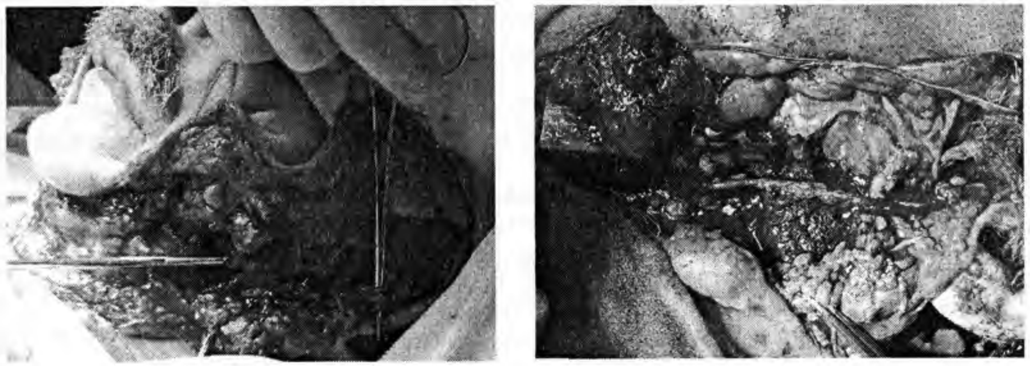


Fig. 6. Aspecte intraoperatorii

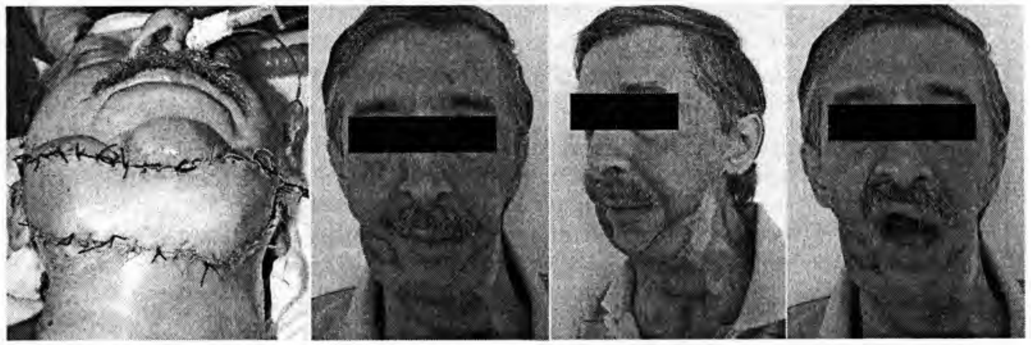


Fig. 7. Postoperator imediat şi la distanţă

S-a realizat de această dată o mărire a proiecţiei etajului facial inferior, cu realizarea concomitentă a unei creşteri a mobilităţii mandibulare care să permită alimentarea bolnavului şi închiderea cu uşurinţă a orificiului bucal (fig. 7).

Lamboul pectoral (4) s-a dovedit a fi o soluţie de acoperire de foarte bună calitate datorită dimensiunilor mari la care poate fi recoltat, a posibilităţii includerii unei insule tegumentare de mărime şi forme variate, a pliabilităţii lui, a bunei vascularizaţii de care dispune, putând ajuta la asanarea unor focare infecţioase, aducând ţesuturi sănătoase în zone iradiate.

Soluţia originală de reconstrucţie a mandibulei cu plăcuţa de titan "învelită" în lamboul muscular pectoral s-a dovedit a fi fiabilă, permiţând obţinerea unui relief asemănător cu cel normal la nivelul regiunii mandibulare. Dimensiunile mari ale defectului şi limitarea anatomică a dimensiunilor la care a putut fi recoltat lamboul pectoral au determinat un grad de insuficienţă mandibulară ce a putut fi apreciat corect dupa aproximativ 6-8 luni de la vindecare. Acest lucru a putut fi corectat prin înlocuirea plăcuţei cu osul fibular şi aducerea unui supliment tegumentar prin insula cutanată a lamboului compozit fibular liber transferat (5). Rezultatul estetic şi funcţional a fost îmbunătăţit, spre satisfacţia pacientului şi a echipei operatorii.

CONCLUZII

Cazul de mai sus prezintă dificultăţile ce pot apare în luarea unei decizii chirurgicale în cazurile complexe, considerate de unii fără speranţă. Chirurgul plastic trebuie să mânuiască cu multă abilitate modalităţile reconstructive de care dispune pentru a obţine rezultate maxime cu riscuri minime.

BIBLIOGRAFIE

1. Cormack GC, Lamberty BCN. *The Arterial Anatomy of Skin Flaps*. London: Churchill Livingstone, 1986.
2. Mathes SJ, Feng IJ, Hunt TK. Coverage of the infected wound. *Ann Surg* 1983; 198: 420.
3. McGraw JB, Arnold PG. *McGraw and Arnold Atlas of Muscle and Musculocutanaeous Flaps*. Norfolk: Hampton Press Publishing Co Inc., 1986.
4. Krizek TJ, Feintein FR. Tumors of the skin. In: Jurkievicz MJ et al. editors. *Plastic Surgery - Principles and Practice*. St. Louis: Mosby Company, 1990.
5. Shintoni T, Ohura T. The use of muscle vascularized pedicle flaps. *Plast Reconstr Surg* 1983; 70: 725.

NOUTĂŢI

REZISTENŢA LA ATACURILE ACIDE ÎN CAZUL DENTINEI REMINERALIZATE PRIN UTILIZAREA CIMENTURILOR IONOMERE DE STICLĂ

Cimenturile ionomere de sticlă sunt materiale dentare cunoscute prin capacitatea de a remineraliza ţesuturile dentare adiacente prin eliberarea lentă şi prelungită de fluor. De aceea este interesant de stabilit dacă dentina astfel modificată devine mai rezistentă la atacurile acide ulterioare ce ar putea surveni în mediul oral, fenomen care ar contribui la explicarea calităţilor cariopreventive atribuite acestor materiale. Autorii studiului testează această ipoteză evaluând prin microradiografii modificările conţinutului mineral al dentinei aflate în contact cu un astfel de material. Leziunile de demineralizare sunt induse artificial în dentină bovină şi obturate cu ciment ionomer de sticlă modificat cu răşină, după care sunt menţinute pentru remineralizare în soluţii de salivă artificială timp de 2-6 săptămâni şi ulterior demineralizate din nou timp de 3 săptămâni prin imersie în acid. Rezultatele au demonstrat faptul că leziunile dentinare remineralizate în prezenţa cimenturilor ionomere de sticlă au menţinut cea mai mineralizată zonă de suprafaţă atunci când au fost supuse ulterior demineralizării. Totuşi această zonă remineralizată de suprafaţă nu a putut preveni avansarea corpului leziunii. Autorii studiului au observat o reducere marcată a demineralizării atunci când perioada de remineralizare a probelor a fost extinsă la 6 săptămâni dar şi atunci când cimentul ionomer nu a fost sigilat, permiţând astfel continuarea eliberării de ioni şi pe perioada atacului acid secundar (Tantbirojn D, Feigal RJ, Ko CC, Versluis A. Remineralized dentin lesions induced by glass ionomer demonstrate increased resistance to subsequent acid challenge. *Quintessence Int* 2006; 37 (4): 273-281).

Gianina Iovan

OSTEOSINTEZA CU TIJĂ CENTROMEDULARĂ RETROGRADĂ ÎN FRACTURILE FEMURULUI DISTAL

O. Alexa, B. Puha, F. Ciornohac
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Ortopedie Traumatologie

RETROGRADE INTRAMEDULLARY FIXATION OF DISTAL FEMORAL FRACTURES (Abstract): Distal femoral fractures are a therapeutical challenge due to the high rate of complications. Classic implants like DCS or condylar blade plate require large incisions and also generate a high rate of malunion and nonunion. Retrograde femoral nail is an implant recently used in our department and the purpose of this paper is to present the surgical technique. We treated 6 patients using this method and results were very good in all cases. Operative steps are presented: preoperative planning, incision (we used open technique), guide insertion, nail insertion and screw looking. A review of literature shows that there are many authors considering that internal fixation with retrograde nail is a good choice in distal femoral fractures. **Key words**: RETROGRADE NAIL, DISTAL FEMORAL FRACTURES

Fracturile femurului distal reprezintă o problemă terapeutică prin incidenţa relativ mare a complicaţiilor, în special de natură mecanică. Tratamentul clasic al acestor fracturi este reprezentat de reducerea deschisă şi osteosinteza cu un implant cu unghi de 95°: lamă placă sau sistem DCS. Aceste implante prezintă multiple dezavantaje: abordul este larg, osteosinteza este rigidă şi excentrică. Plăcile minim invazive sunt preferate de unii autori dar stabilitatea acestor montaje este relativă.

Osteosinteza cu tijă centromedulară retrogradă prezintă o serie de avantaje: inserţia se face fără deschiderea focarului de fractură, plasarea centromedulară a implantului este preferabilă din punct de vedere biomecanic şi recuperarea postoperatorie este mai rapidă.

CAZUISTICĂ

Această tehnică de osteosinteză a fost introdusă în clinica noastră în 2004 şi de atunci până în prezent au fost tratate prin această metodă 6 cazuri de fracturi ale femurului distal (fig. 1). Evoluţia a fost favorabilă în toate cazurile. Controalele postoperatorii nu au relevat disfuncţionalităţi la nivelul genunchiului şi consolidarea a fost notată în toate cazurile.

TEHNICA CHIRURGICALĂ

Planning preoperator. Tijele utilizate pentru fracturi supracondiliene sunt de 15, 20 şi 25 cm lungime şi au diametrul de 11 şi 12 mm. Tijele sunt prevăzute cu şuruburi pentru blocaj proximal şi distal de traiectul de fractură. Alegerea tijei depinde de anatomia femurului şi tipul fracturii dar în principiu, pentru ca osteosinteza să fie fermă, se recomandă utilizarea tijei cu cel mai mare diametru posibil.

Poziţia pacientului. Pacientul este culcat în decubit dorsal pe masa radiotransparentă. Gamba şi piciorul sunt lăsate libere iar genunchiul este fixat în flexie de 45-55°. Redu-

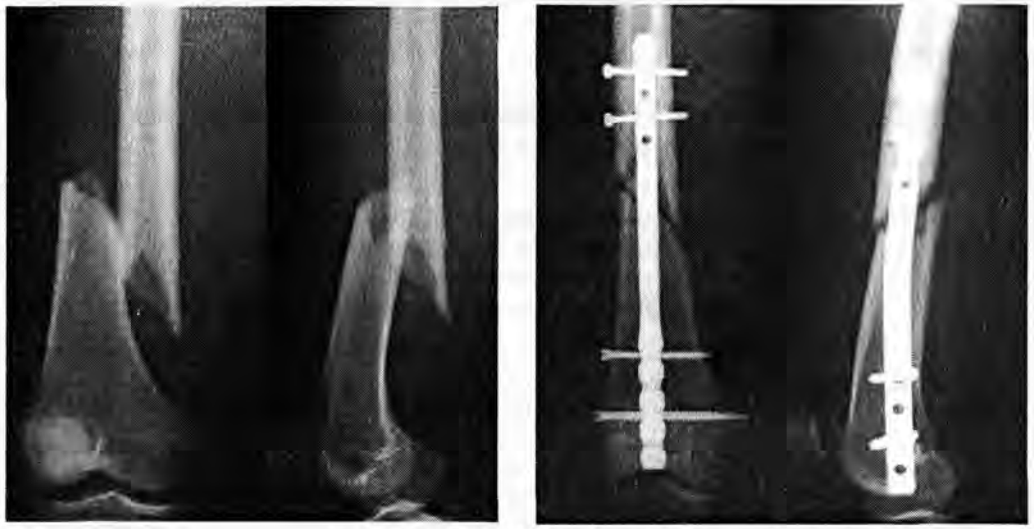


Fig. 1. Osteosinteză cu tijă retrogradă

cerea fracturii se obţine prin tracţiune prin intermediul unei broşe tibiale sau prin tracţiune manuală. În unele situaţii se poate folosi un distractor femural pentru menţinerea lungimii şi rotaţiei. În absenţa mesei de operaţie radiotransparente pacientul poate fi operat şi pe masa ortopedică. În acest caz tracţiunea se face prin intermediul unei broşe tuberozitare iar genunchiul este flectat la 90°. Această poziţie a pacientului permite preluarea imaginilor radiologice de faţă şi profil necesare.

Abordul. Abordul chirurgical poate fi percutanat sau prin deschidere largă a articulaţiei genunchiului.

Tehnica percutanată este preferată în fracturile cu minimă deplasare sau atunci când fractura articulară poate fi redusă anatomic prin manevre ortopedice: se face o incizie verticală de 5 cm centrată pe ligamentul rotulian, de la polul inferior al rotulei până la 1cm deasupra tuberculului tibial. Se incizează central tendonul rotulian, vertical, în direcţia fibrelor longitudinale. Avantajele abordului minim invaziv sunt: operativitatea introducerii tijei, sângerare minimă, minimă devascularizare a fragmentelor osoase.

Abordul larg deschis este folosit în fracturile intercondiliene deplasate. Se face o incizie standard, mediană, incizând capsula parapatelar intern.

Reducerea fracturii. Ideal este ca aceasta să se facă cu focar închis prin manevre de tracţiune şi rotaţie. Lungimea femurului după reducere se apreciază în comparaţie cu a femurului controlateral. Dacă reducerea nu este posibilă prin manevre închise se face reducerea deschisă a fracturii intercondiliene şi fixarea acesteia cu şuruburi de spongie plasate mai posterior pentru a nu interfera cu axul canalului centromedular, pe unde va fi introdusă tija.

Introducerea tijei. Punctul de intrare este intercondilian central, imediat anterior de locul de origine al ligamentului încrucişat posterior. Pentru deschiderea canalului se foloseşte ţepuşa Kuntscher sau un burghiu canulat pe o broşă ghid. Alinierea punctului de intrare se face în funcţie de condili şi nu în funcţie de diafiza femurală. Se lărgeşte locul de intrare, se introduce ghidul şi se alezează progresiv până la 1-1,5 mm mai mult decât diametrul tijei selectate. Pe ghid se introduce tija aleasă, conectată la ochitorul ce va indica plasarea şuruburilor prin tijă. Se avansează tija în canalul medular, pe ghid, cu mâna, (fără a folosi ciocanul) până la 2-5 mm sub suprafaţa articulară intercondiliană şi se scoate ghidul.

Blocajul distal. Se face o mică incizie în dreptul celei mai distale găuri. Se trece protectorul de părţi moi prin ochitor şi se sprijină pe diafiză. Cu burghiul se forează femurul trecând prin ambele corticale şi se introduce şurubul cortical. Se introduce în acelaşi mod al doilea şurub de blocaj distal. Se verifică radiologic poziţionarea corectă a şuruburilor.

Blocajul proximal. Se face o mică incizie în dreptul celei mai distale găuri, se fixează apărătorul, se forează şi se introduce şurubul de blocaj proximal, întâi cel mai distal şi apoi următorul.

În final se verifică radiologic, inclusiv şoldul, pentru o posibilă fractură ocultă de col femural. Nu trebuie omisă inspecţia genunchiului din punct de vedere al leziunilor ligamentare.

DISCUŢII

Există o multitudine de studii în literatură ce prezintă rezultatele osteosintezei retrograde în fracturile femurului. Chen (1) raportează un lot de 40 de pacienţi din care 20 sunt trataţi prin metoda deschiderii focarului şi 20 prin metoda minim invazivă. Rezultatele au demonstrat că timpul operator, pierderile de sânge, timpul de formare a calusului sunt mai mici în cazul utilizării tijelor retrograde. După o perioadă medie de 10,3 luni rezultatele au fost excelente în 15 cazuri, bune în 4 şi acceptabile 1 caz din cele tratate minim invaziv. Autorul consideră că osteosinteza cu metoda tijă retrogradă scurtează timpul operator, reduce pierderile de sânge intraoperator şi accelerează formarea calusului. În plus, pacienţii beneficiază de o recuperare funcţională mai bună a articulaţiei genunchiului. Oh (2) realizează un studiu retrospectiv pe un lot de 18 pacienţi cu diagnosticul de fractură etajată care au fost trataţi prin osteosinteză cu tijă retrogradă femurală şi anterogradă. Rezultatele funcţionale după criteriile Karlstrom-Olerud au fost: 14 excelente, 3 bune şi 1 acceptabil (fractură supra şi intercondiliană cu protruzia capătului tijei în articulaţia genunchiului care a dus la o limitare a mişcării în articulaţia genunchiului). Concluzia autorului este că utilizarea tijelor retrograde conduce la rezultate bune tratamentul fracturilor etajate. Scimeca (3) prezintă rezultatele obţinute pe 16 cazuri la care utilizează tijele retrograde intramedular în fracturile metafizare distale şi diafizare de femur. Rezultatele obţinute arată că utilizarea tijelor retrograde intramedulare constituie un avantaj în tratamentul fracturilor deschise, în cazul politraumatismelor sau în cazul pacienţilor în vârstă, datorită pierderilor mici de sânge, scurtării timpului operator, mobilizării precoce şi a sprijinului timpuriu. Christodoulou (4) compară rezultatele osteosintezei cu DCS şi tijă retrogradă în fracturile femurului distal. Deşi rezultatele excelente în cazul ambelor implante sunt similare se preferă utilizarea tijelor intramedulare pentru că timpul operator e mai scurt şi pierderile sangvine mai mici. Rezultate similare obţin şi alţi autori (6,7,8) care consideră că inserţia retrogradă a tijei oferă rezultate superioare comparativ cu alte metode de osteosinteză. Handolin (8) prezintă o serie de 46 de fracturi ale femurului distal tratate prin osteosinteză cu tijă retrogradă intramedulară şi a constatat următoarele complicaţii: angulaţie sau inegalitatea membrelor în 2 cazuri, pierderea reducerii în 3 cazuri, lipsa formării calusului într-un caz, ruperea şurubului de blocaj distal în 2 cazuri şi o leziune iatrogenă a unui ram al arterei femurale. În pofida complicaţiilor considerate acceptabile, autorul consideră că rezultatele sunt încurajatoare. Carmack (9) realizează un studiu anatomic ce permite identificarea punctului optim de intrare a tijei. Holmenschlager (10) tratează 70 de fracturi ale diafizei femurale prin osteosinteză cu tijă intramedulară retrogradă. Rezultatele funcţionale au fost excelente în 89% din cazuri; în 18 cazuri s-a făcut ablaţia materialului de osteosinteză urmată de un control artroscopic al articulaţiei genunchiului şi nu s-a găsit nici un genunchi patologic. Pe baza acestor date autorul consideră că utilizarea tijelor retrograde este mai avantajoasă decât cea a tijelor anterograde.

CONCLUZII

Considerăm că osteosinteza cu tijă retrogradă este o soluţie bună în tratamentul fracturilor supracondiliene ale femurului. Faptul că este o tehnică minim invazivă iar implantul este plasat centromedular face ca această tehnică de osteosinteză să fie o alternativă superioară sistemelor DCS clasice utilizate în acest tip de fracturi.

BIBLIOGRAFIE

1. Chen H, Luo LR. Comparison of curative effect of arthroscopic and open surgeries for retrograde intramedullary interlocking nails for femoral supracondylar fractures. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2005; 25: 747-748.
2. Oh CW, Oh JK, Min WK, et al. Management of ipsilateral femoral and tibial fractures. *Int Orthop* 2005; 29: 245-250.
3. Scimeca GB, Risi M, Gonella F, Boriani S. Retrograde intramedullary osteosynthesis of femoral fractures preliminary results of Maggiore Hospital. *Chir Organi Mov* 2004; 89: 205-212.
4. Christodoulou A, Terzidis I, Ploumis A, Metsovitis S, Koukoulidis A, Toptsis C. Supracondylar femoral fractures in elderly patients treated with the dynamic condylar screw and the retrograde intremedullary nail: a comparative study of the two methods. *Arch Orthop Trauma Surg* 2005; 125: 73-79.
5. Li BL, Wei SQ, Wang JM, et al. Retrograde intramedullary locked nailk and bold for comminuted fracture in the femur condyles. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2004; 24: 1448-1449.
6. Maier DG, Reisig R, Keppler P, Kinzl L, Gebhard F. Post-traumatic torsional differences and functional tests following antegrade or retrograde intramedullary nailing of the distal femoral diaphysis. *Unfallchirurg* 2005; 108: 109-117.
7. Yang SC, Su JY, Yu SW, Tu YK. Retrograde tibial nail for femoral shaft fracture with severe degloving injury. *Chang Gung, Med J* 2004; 27: 454-458.
8. Handolin L, Pajarinen J, Lindahl J, Hirvensalo E. Retrograde intramedullary nailing in distal femoral fractures. *Injury* 2004; 35: 517-522.
9. Carmack DB, Moed BR, Kingston C, Zmurko M, Watson JT, Richardson M. Identification of the optimal intracondylar starting point for retrograde femoral nailing: an anatomic study. *J Trauma* 2003; 55: 692-695.
10. Holmenschlager F, Piatek S, Halm JP, Winckler S. Retrograde intramedullary nailing of femoral shaft fractures. A prospective study. *Unfallchirurg* 2002; 105: 1100-1108.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

MANEVRELE DE RECRUTARE ALVEOLARĂ ÎN ALI/ARDS

R.G. Grigoriu[1], **C. Paiu**[2], **Ioana Mihaela Grigoriu**[3]
Spitalul Clinic Universitar "Sf. Spiridon" Iaşi
1 Departamentul ATI
Spitalul Clinic Universitar "Sf. Maria" Iaşi
2 Departamentul ATI
Spitalul Universitar "Recuperare" Iaşi
3 Clinica de Reumatologie

RECRUITING MANEUVERS IN ALI/ARDS (Abstract): Mechanical ventilation, a life saving procedure in ARDS aims to optimally ventilate the patient and to avoid at the same time the ventilator induced lung injury (VILI). In ARDS the lung contains a variable portion of collapsed alveoli witch impair the normal oxygenation. While the positive end-expiratory pressure (PEEP) can prevent further alveolar collapse the recruiting maneuvers are able to open the already collapsed ones. Multiple recruiting maneuvers are reported in the literature but there is no consensus regarding the optimal one(s), as each maneuver is only partially efficient and has several downfalls. While in animal studies theses maneuvers have proved their efficiency and safety, there are not enough humans studies to guide the decision on how, when and which technique should be used. **Key words**: ARDS, ATELECTASIS, MECHANICAL VENTILATION, RECRUITING MANEUVERS

Sindromul de detresă respiratorie acută prin afectarea membranei alveolocapilare determină hipoxie şi un anumit grad de hipercapnie (1). Supleind funcţia pulmonară ventilaţia mecanică reprezintă o modalitate de a câştiga timp necesar organismului pentru a răspunde şi a se reface după agresiunea generatoare a leziunii.

Asigurarea unei hematoze eficiente impune păstrarea unui raport ventilaţie-perfuzie cât mai aproape de valorile normale. Raportul este afectat în ARDS de apariţia tulburărilor de perfuzie şi anomaliilor de ventilaţie secundare atelectaziilor pulmonare.

Cauzele colapsului alveolar pot fi împărţite în: afectarea surfactantului pulmonar cantitativă sau calitativă fapt ce creşte forţele de tensiune superficială; presiune la sfârşitul expiraţiei insuficientă; tulburări în raportul ventilaţie-perfuzie care favorizează resorbţia aerului şi atelectazia (2). Gravitaţia şi reculul elastic favorizează atelectazia în zonele pulmonare dependente (declive) chiar şi în plămânul normal. Zonele atelectatice funcţionează ca şunturi dreapta-stânga scăzând presiunea arterială a oxigenului PaO_2 şi cresc şi lucrul mecanic al plămânului. În mod fiziologic organismul iniţiază cu o frecvenţă variabilă inspiruri profunde (suspin) care recrutează alveolele atelectaziate (3). În ARDS datorită edemului greutatea plămânului creşte şi favorizează atelectazia în zonele dependente cu efectele sale negative (4).

Încercându-se corecţia rapidă a oxigenării s-au folosit modalităţi ventilatorii agresive cu volume curente mari. Aceste strategii au dat rezultate negative crescând mortalitatea. Cercetările privind cauza acestui fenomen au dus la apariţia conceptului de leziune indusă de ventilator (VILI - ventilator induced lung injury). Deşi mecanismele fiziopatologice nu sunt complet elucidate supradistensia şi ciclurile repetate colaps-deschidere alveolară (atelectrauma sau stres de forfecare) joacă un rol central (5). Pentru limitarea acestui tip de leziune s-au căutat moduri noi de ventilaţie mai puţin traumatice. Strategia de protecţie pulmonară constă în utilizarea unor volume curente mici pentru limitarea presiunilor inspiratorii, precum şi utilizarea unei presiuni pozitive la sfârşitul expiraţiei (PEEP) suficientă pentru combaterea derecrutării alveolare (6,7). Această strategie reduce trauma prin supradistensie dar datorită volumelor mici utilizate favorizează colapsul alveolar şi atelectrauma. Recent a apărut strategia plămânului deschis (open lung strategy) ca un mod de reducere a VILI. Ea presupune recrutarea alveolelor colabate şi menţinerea lor deschise. Prin prin înlăturarea fenomenului ciclic de recrutare–derecrutare această strategie scade leziunea pulmonară. Menţinerea deschisă a alveolelor se realizează prin presurizarea circuitului de ventilaţie prin utilizarea PEEP. Studiile pe animale de experienţă arată o reducere a zilelor de ventilaţie mecanică şi o creştere a supravieţuirii prin folosirea acestei metode (8).

Strategia plămânului deschis se bazează pe presurizarea circuitului de ventilaţie. Manevrele care deschid circuitul determină un fenomen de derecrutare alveolară manifestat prin scăderea oxigenării arteriale, scăderea complianţei pulmonare şi creşterea presiunilor necesare ventilaţiei (9). Aceste manevre sunt schimbarea sondei de intubaţie şi aspirarea traheală. În practica clinică 3 metode sunt folosite pentru prevenirea desaturării în timpul şi imediat după aspirarea traheală. Aspirarea în sistem închis previne modificările de oxigenare dar scade eficienţa aspiraţiei (9,10). Administrarea de oxigen 100% are riscul de atelectazie prin resorbţia rapidă a oxigenului pur (11). A 3-a metodă folosită este recrutarea alveolară.

Forţa care determină deschiderea alveolelor este presiunea transpulmonară definită ca diferenţa între presiunea în căile respiratorii şi presiunea pleurală. Pentru recrutarea alveolelor colabate presiunea transpulmonară trebuie să depăşească forţele de tensiune superficială ce ţin alveola închisă. O teorie mai nouă afirmă că recrutarea s-ar face mai ales prin "împingerea" apei din alveole în interstiţiu (12). Acest mecanism probabil important în formele de ARDS cu edeme mari alveolare (expl. modelul ARDS prin acid oleic) nu explică eficienţa manevrelor de recrutare în formele tardive de ARDS sau în ARDS de altă etiologie (13). În practică manevrele de recrutare indiferent de tipul lor cresc presiunea transpulmonară pentru perioade relativ scurte de timp. În timpul acestor manevre presiunea inspiratorie depăşeşte valorile folosite uzual pentru administrarea volumului curent.

Metodele actuale de recrutare alveolară pot fi grupate astfel :

- Nivel crescut de CPAP. Constă în aplicarea unui CPAP de 40 cm H_2O pentru 40 secunde însoţit sau nu de aplicarea unui PEEP ales peste punctul de inflexiune inferioară. Dacă pacientul este ţinut în inspir pe durata celor 40 secunde manevra se mai numeşte inflaţie susţinută (fig. 1). Dacă pacientul respiră dar la presiuni mari inspiratorii cuplate cu PEEP mare metoda se numeşte recrutare în ventilaţie controlată în presiune PCV (fig. 2) (14). Funcţie de rezultatul manevrelor de recrutare se pot defini 2 categorii de pacienţi. Un grup care nu răspunde la manevrele de recrutare şi la care îmbunătăţirea hematozei evidenţiată prin PaO2 este mică şi de scurtă durată. La al 2-lea grup PaO_2 creşte semnificativ (175%) şi se observă o scădere a numărului de zile de ventilaţie mecanică şi o creştere a supravieţuirii la 28 zile (15,16).

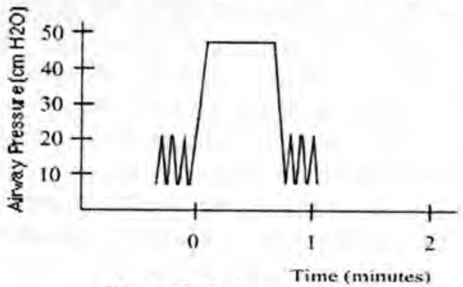


Fig. 1. Inflaţie susţinută

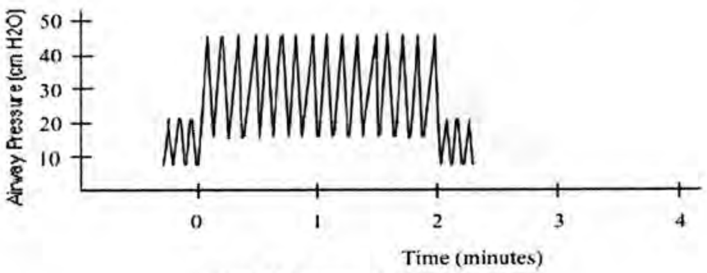


Fig. 2. Recrutare în PCV

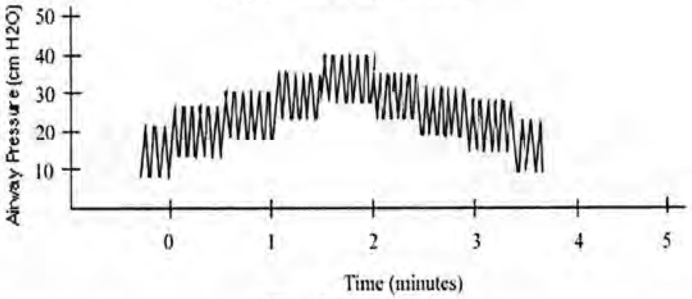


Fig. 3. Suspinul

- Suspinul. Definit ca un inspir la o presiune pozitivă între 40-60 cm H_2O şi cu o durată de 3-6 secunde (fig. 3). Frecvenţa sa este setată între 1/minut până la 1/oră. Studiile clinice arată o creştere a raportului PaO_2/FiO_2 şi o îmbunătăţire a oxigenării. Efectul pare a dispare rapid după întreruperea utilizării sale şi nu se cunosc efectele asupra VILI sau supravieţuirii (17,18,19).

- Creşterea treptată a PEEP cu nivel constant ΔPinsp-PEEP (fig. 4). Pacientul este ventilat în presiune controlată. Se menţine constant ÄPinsp-PEEP şi se creşte în trepte PEEP. Creşterea PEEP poate fi făcută până la un plafon ales arbitrar sau până se apreciază atingerea recrutării maximale ($PaCO_2 + PaO_2 > 400$ mmHg ± 5% sub FiO_2 de 100%). Rezultatul este o creştere a oxigenării care se menţine şi la 6 ore dupa manevra de recrutare (20). În o variaţie a acestei metode utilizată în laborator dar şi în clinică se impune o presiune de vârf inspiratorie arbitrară (expl. 35cm H_2O). Presiunea de vârf aleasă trebuie însă să fie destul de mare pentru a putea recruta alveolele dar şi destul de mică pentru a evita supradistensia exagerată şi VILI. Când datorită creşterii PEEP şi menţinerii ΔPinsp-PEEP se ajunge la plafonul impus se scade volumul inspirator. Se adaugă şi o perioadă scurtă de inflaţie susţinută la plafonul ales (fig. 5) (14).

- Poziţia în pronaţie (Prone position). Constă în poziţionarea în pronaţie a pacientului. Recrutarea se va face în zona dorsală adică zona dependentă în poziţie de supinaţie. Forţa de recrutare pare a fi greutatea plămânului, inimii şi a mediastinului. Studiile clinice au arătat o eficienţă crescută mai ales în formele severe de ARDS ($PaO_2/FiO_2 < 88$) în care s-a observat o creştere a oxigenării cu 50-70% şi o creştere a supravieţuirii la 10 zile (21,22). Poziţia în

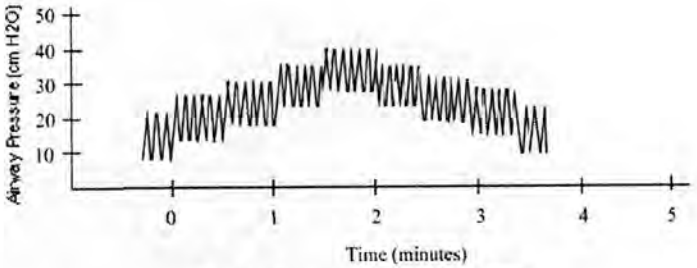


Fig. 4. Creşterea treptată a PEEP

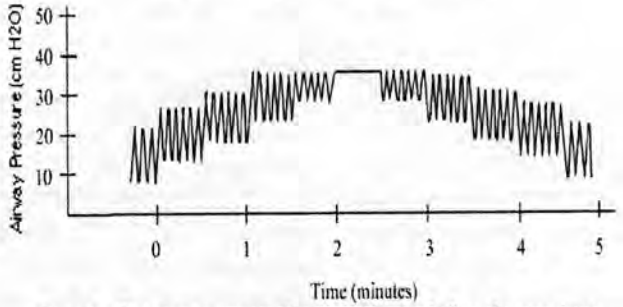


Fig. 5. Creşterea treptată a PEEP cu plafon de presiune

pronaţie poate fi folosită în combinaţie cu o altă metodă de recrutare. Cuplarea poziţiei în pronaţie cu inflaţia susţinută creşte efectul de recrutare şi/sau determină recrutarea de alveole care nu au putut fi deschise prin utilizarea unei singure metode (23).

Evaluarea rezultatelor recrutării efectuate se poate face la patul bolnavului fie prin urmărirea oxigenării fie prin urmărirea complianţei pulmonare. O recrutare eficientă va creşte ambii parametrii (24). Evaluarea recrutării alveolare se poate face şi prin pletismografie toracică sau imagistic prin estimarea gradului aerării pulmonare folosindu-se CT (20).

Rezultatele manevrelor de recrutare depind de etiologia sindromului. Clasic ARDS se clasifică în ARDS prin leziune directă (de origine pulmonară) în care predomină consolidarea pulmonară şi ARDS prin leziune indirectă (de origine extrapulmonară) în care afectarea permeabilităţii capilare determină edem cu localizare predominant interstiţială. Această împărţire este utilă în evaluarea potenţialului de recrutare. În ARDS generat de o pneumonie edemul alveolar bogat în fibrină şi cu celularitate bogată face dificilă recrutarea alveolară indiferent de presiunea aplicată (25,26). În ARDS de origine extrapulmonară (expl. pancreatită) aplicarea unei presiuni pozitive la un nivel suficient deschide alveolele atelectatice (27, 28,29). Se explică astfel de ce recrutarea alveolară va fi mai eficentă în modelele de ARDS cu disfuncţie de surfactant decât în modelele pneumonice (30).

Numeroase studii s-au concentrat asupra relaţiei între manevrele de recrutare şi PEEP şi efectul lor asupra recrutării. Rezultatele par a arăta o eficienţă superioară a manevrelor de recrutare faţă de nivelele mari de PEEP în deschiderea alveolelor iar utilizarea recrutării alveolare şi a unui PEEP cu 2 cm peste punctul de inflexiune inferioară pare mai eficientă decât folosirea unui PEEP peste punctul de inflexiune superioară în păstrarea unei bune oxigenări şi evitarea hiperinflatiei (31,32).

Alte studii arată că manevrele de recrutare nu îşi găsesc loc decât în condiţiile utilizării unor valori mici ale PEEP, valori care permit derecrutarea alveolară (33). În condiţiile unui PEEP adecvat acesta previne colapsul alveolar iar manevrele de recrutare doar vor supradestinde alveolele cu efecte negative asupra hemodinamicii (34, 35,36). Indiferent de PEEP folosit trebuie reţinut că aspirarea traheală în sistem deschis anulează efectele sale şi detemină o derecrutare masivă şi o desaturare a pacientului. Înaintea repunerii în circuit a pacientului cu parametrii antesetaţi se recomandă folosirea unei manevre de recrutare pentru scurtarea perioadei de hipoxie post aspirare (37).

Încercând o stratificare a acestor manevre funcţie de eficienţa lor sau efectuat studii pe diferite modele de ARDS utilizându-se diferite manevre de recrutare. Pentru eficienţa recrutării 2 parametrii sunt importanţi : presiunea care se aplică în căile respiratorii şi durata de timp pe care se aplică. Produsul timp presiune PTP cuantifică aceşti parametrii. Pentru compararea corectă a manevrelor de recrutre se menţine constant acest produs. Eficacitatea manevrelor de recrutare s-a evaluat prin răspunsul asupra oxigenării sângelui arterial. Rezultatele obţinute arată că toate MR folosite sunt la fel de eficiente asupra oxigenării cu un uşor avantaj al PCV în modelul VILI. Importantă este observaţia că indiferent de metoda de recrutare folosită în lipsa unui PEEP adecvat post recrutare efectul pe oxigenarea arterială dispare (14). Din contra folosirea unui PEEP adecvat în combinaţie cu recrutarea alveolară creşte oxigenarea, scade şuntul pulmonar şi creşte complianţa pulmonară (38).

În paralel cu observarea efectului benefic al recrutării asupra oxigenării arteriale s-au remarcat şi apariţia unor efecte colaterale negative. Substratul fiziopatologic al efectelor negative îl reprezintă presiunea intratoracică crescută. Supradistensia alveolară determină scăderea calibrului vaselor de sânge şi redirijarea sângelui spre zonele prost ventilate (consolidate). Rezultatul va fi creşterea spaţiului mort alveolar, alterarea raportului ventilaţie-perfuzie şi scăderea oxigenării (39,40). Efectul compresiv al presiunii intratoracice asupra inimii se va manifesta prin o creştere a presiunii intraatriale drepte, o scădere a returului venos şi o scădere a debitului sangvin (41,42). Distensia în volum a plămânului poate determina presiune intraabdominală crescută cu efect de compresiune asupra ficatului. Compresia ficatului are ca efect pozitiv creşterea întoarcerii venoase dar în paralel scade perfuzia hepatică cu efecte negative (43,44).

Studiile întreprinse privind apariţia acestor efecte în practica medicală sunt oarecum contradictorii. În multe din experimentele intreprinse fie nu sau remarcat efectele negative anterior descrise fie acestea au avut o manifestare nesemnificativă clinic. Aceste rezultate au fost însă în majoritate obţinute folosindu-se manevre de recrutare scurte şi aplicate fie în faza iniţială a ARDS fie în modele de ARDS nonpneumonice (45,46, 47,48). Utilizarea însă a manevrelor de recrutare în modele ARDS cu complianţă pulmonară scăzută a generat modificări hemodinamice unele cu impact vital.

Blocarea întoarcerii venoase afectează şi circulaţia cerebrală scăzând returul venos şi crescând presiunea intracraniană. Presiunea intracraniană crescută cuplată cu scăderea tensiunii arteriale reduce fluxul sangvin cerebral fenomen periculos la pacienţii cu traumatism craniocerebral. Acest efect pare a dispare la 10 minute după scăderea presiunii transpulmonare (49).

Apariţia fenomenului de supradistensie datorat presiunilor transpulmonare crescute se poate manifesta până la forma sa extremă ruperea membranei alveolocapilare şi apariţia de pneumotorax şi pneumomediastin. Aceste fenomene sunt însă doar sporadic descrise în literatură (50). Studii restrânse au arătat că disrupţia membranei capilare se asociază şi cu translocaţia bacteriană (51).

Recunoscându-se potenţialul pentru efecte adverse, s-a încercat o stratificare a manevrelor de recrutare funcţie de capacitatea fiecăreia de a le genera. Ca şi în cazul efectelor benefice studiile au arătat că toate manevrele de recrutare determină o scădere tranzitorie a debitului cardiac şi a tensiunii arteriale. S-a observat totuşi că modelul ARDS prin pneumonie este cel mai sensibil hemodinamic mai ales în faţa inflaţiei susţinute. În cadrul acestui model de ARDS s-au observat efecte hemodinamice majore care au necesitat resuscitare cardiovasculară (52).

La ora actuală manevrele de recrutare sunt recomandate în situaţii înafara ARDS cum ar fi anestezia generală, ventilaţia postoperatorie, post aspirare traheală în sistem deschis şi alte patologii asociate cu hipoxemie (37,53,54). Utilitatea recrutării în ARDS depinde de stadiul de evoluţie şi de etiologia sindromului. În primele 72 ore potenţialul de recrutare este crescut scăzând ulterior pe măsura dezvoltării fibroproliferării (55). În formele de ARDS caracterizate prin consolidare (pneumonia) sau complianţă pulmonară scazută potenţialul de recrutare este scăzut şi necesită presiuni mari transpulmonare cu risc de hiperinflaţie şi leziune pulmonară (55,56). Recrutarea alveolară reprezintă o modalitate eficientă de creştere a oxigenării mai ales în cadrul ventilaţiei cu volume mici şi nivele PEEP mici. Pe tot parcursul efectuării lor trebuie supravegheată tensiunea arterială şi presiunea intracraniană mai ales în ARDS de cauză pneumonică (unde predomină condensarea pulmonară) şi respectiv în traumatismele craniocerebrale pentru surprinderea timpurie şi combaterea efectelor negative ce pot eventual apare.

BIBLIOGRAFIE

1. Brower RG, Rubenfeld GD. Lung-protective ventilation strategies in acute lung injury. *Crit Care Med* 2003 ; 31 (Suppl.) : S312-S316.
2. Gattinoni L, Vagginelli F, Chiumello D, Taccone P, Carlesso E. Physiologic rationale for ventilator setting in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 2003 ; 31 (Suppl.) : S300-S304.
3. Decramer M, Macklem PT. Pressures developed by the respiratory muscles. In : Roussos C editor. *The Thorax, Part B : Applied Physiology*. New York : Marcel Dekker, 1995, 1099-1126.
4. Gattinoni L, Pesenti A. Computed tomography scanning in acute respiratory failure. In : Zapol WM, Lemaire F editors. *Adult Respiratory Distress Syndrome*. New York : Marcel Dekker, 1991, 199-221.
5. Michaud G, Cardinal P. Mechanisms of ventilator-induced lung injury : the clinician's perspective. *Critical Care* 2003 ; 7 : 209-210.
6. *** The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1301-1308.
7. Richard JC, Maggiore SM, Jonson B, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L. Influence of tidal volume on alveolar recruitment. Respective role of PEEP and a recruitment maneuver. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 : 1609-1613.
8. Rotta AT, Gunnarsson B, Fuhrman BP et al. Comparison of lung protective ventilation strategies in a rabbit model of acute lung injury. *Crit Care Med* 2001 ; 29 : 2176-2184.
9. Stenqvist O, Lindgren S, Karason S, Sondergaard S, Lundin S. Warning! Suctioning. A lung model evaluation of closed suctioning systems. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001 ; 45 : 167-172.
10. Lindgren S, Almgren B, Högman M, Lethvall S, Lundin S, Stenqvist O. Closed system suctioning has little suctioning effect and little side-effects. *Intensive Care Med* 2001 ; 27 (Suppl 2) : S246.

11. Santos C, Ferrer M, Roca J, Torres A, Hernandez C, Rodriguez-Roisin R. Pulmonary gas exchange response to oxygen breathing in acute lung injury. *Am J Resp Crit Care Med* 2000 ; 161 : 26-31.
12. Hubmayr RD. Perspective on lung injury and recruitment : A skeptical look at the opening and collapse story. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 1647-1653.
13. Marini JJ. Efficacy of lung recruiting maneuvers : It's all relative. *Crit Care Med* 2003 ; 31 : 641-642.
14. Lim SC, Adams AB, Simonson DA, Dries DJ, Broccard AF, Hotchkiss JR, Marini JJ. Intercomparison of recruitment maneuver efficacy in three models of acute lung injury. *Crit Care Med 2004*; 32 : 2371-2377.
15. Grasso S, Mascia L, Del Turco M et al. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiol* 2002 ; 96 : 795-802 .
16. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM et al. Effect of prospective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 347-354.
17. Pelosi P, Cadringher P, Bottino N et al. Sigh in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 872-880.
18. Barbas CSV, Silva E, Garrido A et al. Recruitment maneuvers with different pressure control levels in ARDS patients. *Am J Respir Crit Care* 2001 ; 163 : A163.
19. Patroniti N, Foti G, Cortinovis B et al. Sigh improves gas exchange and lung volume in patients with acute respiratory distress syndrome undergoing pressure support ventilation. *Anesthesiol* 2002 ; 96 : 788-794.
20. Barbas CSV. Lung recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome and facilitating resolution. *Crit Care Med* 2003 ; 31 (Suppl.) : S265-S271.
21. Albert RK, Hubmayr RD. The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *Am J Respir Crit Care* 2000 ; 161 : 1660-1665.
22. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 568-573.
23. Oczenski W, Hörmann C, Keller C, Lorenzl N, Kepka A, Schwarz S, Fitzgerald RD. Recruitment maneuvers during prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005 ; 33 : 54-61.
24. Richard JC, Maggiore SM, Mercat A. Clinical review : Bedside assessment of alveolar recruitment. *Crit Care* 2004 ; 8 : 163-169.
25. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease : Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : 3-11.
26. Kloot TE, Blanch L, Melynne Youngblood A et al. Recruitment maneuvers in three experimental models of acute lung injury : Effect on lung volume and gas exchange. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 1485-1494.
27. Ranieri VM, Brienza N, Santostasi S et al. Impairment of lung and chest wall mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome : Role of abdominal distension. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : 1082-1091.
28. Pelosi P, Goldner M, McKibben A et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure : An experimental study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 122-130.
29. Lim CM, Kim EK, Lee JS et al. Comparison of the response to the prone position between pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2001 ; 27 : 477-485.
30. Van der Kloot TE, Blanch L, Youngblood AM et al. Recruitment maneuvers in three experimental models of acute lung injury. Effect on lung volume and gas exchange. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 1485-1494.
31. Bond DM, McAloon J, Froese AB. Sustained inflations improve respiratory compliance during high-frequency oscillatory ventilation but not during large tidal volume positive-pressure ventilation in rabbits. *Crit Care Med* 1994 ; 22 : 1269-1277.
32. Takeuchi M, Goddon S, Dolhnikoff M et al. Set positive end-expiratory pressure during protective ventilation affects lung injury. *Anesthesiol* 2002 ; 97 : 682-692.
33. Foti G, Cereda M, Sparacino M, De Marchi ME, Villa F, Pesenti A. Effects of periodic lung recruitment maneuvers on gas exchange and respiratory mechanics in mechanically ventilated ARDS patients. *Intensive Care Med* 2000 ; 26 : 501-507.

34. Villagrá A, Ochagavia A, Vatua S et al. Recruitment maneuvers during lung protective ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 165-170.
35. Cakar N, der Kloot TV, Youngblood M, Adams A, Nahum A. Oxygenation response to a recruitment maneuver during supine and prone positions in an oleic acid-induced lung injury model. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 1949-1956.
36. Rouby JJ. Lung overinflation. The hidden face of alveolar recruitment. *Anesthesiol* 2003 ; 99 : 2-4.
37. Santos C, Ferrer M, Roca J, Torres A, Hernandez C, Rodriguez-Roisin R. Pulmonary gas exchange response to oxygen breathing in acute lung injury. *Am J Resp Crit Care Med* 2000 ; 161 : 26-31.
38. Pelosi P, Cadringher P, Bottino N et al. Sigh in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 159 : 872-880.
39. Abraham E, Yoshihara G. Cardiorespiratory effects of pressure controlled inverse ratio ventilation in severe respiratory failure. *Chest* 1989 ; 96 : 1356-1359.
40. Romand JA, Shi W, Pinsky MR. Cardiopulmonary effects of positive pressure ventilation during acute lung injury. *Chest* 1995 ; 108 : 1041-1048.
41. Cabrera MR, Nakamura GE, Montague DA et al. Effect of airway pressure on pericardial pressure. *Am Rev Respir Dis* 1989 ; 140 : 659-667.
42. Potkin RT, Hudson LD, Weaver LJ et al. Effect of positive end-expiratory pressure on right and left ventricular function in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987 ; 135 : 307-311.
43. Takata M, Robotham JL. Effects of inspiratory diaphragmatic descent on inferior vena caval venous return. *J Appl Physiol* 1992 ; 72 : 597-607.
44. Scharf SM, Ingram RH Jr. Influence of abdominal pressure and sympathetic vasoconstriction on the cardiovascular response to positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1977 ; 116 : 661-670.
45. Villagra A, Ochagavia A, Vatua S et al. Recruitment Maneuvers during lung protective ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 165-170.
46. Lapinsky SE, Aubin M, Mehta S et al. Safety and efficacy of a sustained inflation for alveolar recruitment in adults with respiratory failure. *Intensive Care Med* 1999 ; 25 : 1297-1301.
47. Medoff BD, Harris RS, Kesselman H et al. Use of recruitment maneuvers and high positive end-expiratory pressure in a patient with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 1210-1216.
48. Dyhr T, Bonde J, Larsson A. Lung recruitment manoeuvres are effective in regaining lung volume and oxygenation after open endotracheal suctioning in acute respiratory distress syndrome. *Critical Care* 2003 ; 7 : 55-62.
49. Bein T, Kuhr LP, Bele S, Ploner F, Keyl C, Taeger K. Lung recruitment maneuver in patients with cerebral injury : effects on intracranial pressure and cerebral metabolism. *Intensive Care Med* 2002 ; 28 : 554-558.
50. Lapinsky SE, Mehta S. Bench-to-bedside review : Recruitment and recruiting maneuvers. *Critical Care* 2005 ; 9 : 60-65.
51. Cakar N, Akinci O, Tugrul S et al. Recruitment maneuver : does it promote bacterial translocation ? *Crit Care Med* 2002 ; 30 : 2103-2106.
52. Lim SC, Adams AB, Simonson DA et al. Transient hemodynamic effects of recruitment maneuvers in three experimental models of acute lung injury. *Crit Care Med* 2004 ; 32 : 2378-2384.
53. Tusman G, Bohm SH, Vazquez de Anda GF, do Campo JL, Lachmann B. 'Alveolar recruitment strategy' improves arterial oxygenation during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999 ; 82 : 8-13.
54. Dyhr T, Laursen N, Larsson A. Effects of lung recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on lung volume, respiratory mechanics and alveolar gas mixing in patients ventilated after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002 ; 46 : 717-725.
55. Grasso S, Mascia L, Del Turco M et al. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiol* 2002 ; 96 : 795-802.
56. Crotti S, Mascheroni D, Caironi P et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 164 : 131-140.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE ACTUALITĂŢI

EFECTELE PRESIUNII INTRA-ABDOMINALE ASUPRA FUNCŢIEI ORGANELOR DIN ABDOMEN ŞI TORACE

Daniela Cernea[1], N. Cernea[2], Cristina Berteanu[3]
Spitalul Clinic de Urgenţă Craiova
1 Clinica ATI,
2 Clinica Obstetrică-Ginecologie
Spitalul Clinic de Urgenţă Bucureşti
3 Clinica ATI

INTRA-ABDOMINAL PRESSURE ON THE FUNCTIONS OF ABDOMINAL AND TORACAL ORGANS (Abstract) : A certain pressure exists within closed cavities such as the skull, the abdomen, the thorax, therefore allowing a good supplying to the organs inside. Variations of intraabdominal pressure (IAP) over 10 mmHg will cause an intraabdominal hypertension (IAH) altering both the tissue and cell blood pressure and having an impact on some organs, thus achieving the co-called "abdominal compartment syndrome"(ACS). Intra-abdominal pressure increase can lead to some negative effects on both the intra- and extra-abdominal organs such as : cardiovascular, renal, respiratory and digestive systems. ACS is defined as a pathologic status originating from the intraabdominal pressure increase over 20-25 mmHg, values determining a perfusion pressure decrease within the abdominal organs (APP). IAP followed by IAH occurs in ileus, abdominal tumors, intraabdominal haemorrhage and in some morbid conditions : obesity, hepatic cirrhosis with ascites, pregnancy. Central nervous system is affected as an IAP increase will cause an intracranial pressure increase (ICI) with cell perfusion decrease ; it occurred by means of the jugular vein compression and the central venous flow reducing. As a conclusion, IAP increase is associated by clinical manifestations with local and general effect finally producing organic failure, too. **Key words** : INTRAABDOMINAL PRESSURE, ABDOMINAL COMPARTMENT SYNDROME

În cavităţile închise (cutia craniană, abdomen, torace) există o anumită presiune care permite sângelui să circule şi să irige organele pe care le conţin. Variaţiile presiunii intra-abdominale influenţează şi presiunea din celelalte cavităţi. O creştere a presiunii intra-abdominale (PIA) peste 10 mm Hg va determina o hipertensiune intra-abdominală (HIA) care alterează presiunea sanguină tisulară şi celulară cu un deosebit impact asupra funcţionării organelor, realizând o stare patologică denumită „Sindrom al compartimentului abdominal" (SCA) (1).

Se admite că nu numai valoarea deosebită a presiunii intra-abdominale are efecte negative asupra funcţiei organelor, ci şi acuitatea cu care se instalează şi perioada de timp cât acţionează.

Asocierea unor factori morbizi joacă un rol deosebit în agravarea acţiunii PIA. Asfel o insuficienţă renală cronică preexistentă, o hemoragie masivă, hipovolemia, sau o miocardiopatie, ca şi PEEP pot reduce pragul de instalare al HIA sau pot determina manifestări clinice ale SCA prin scăderea presiunii de perfuzie abdominală (PPA). Presiunea perfuziei în organele abdominale se poate calcula scăzând valoarea PIA din valoarea tensiunii arteriale medii (TAM) constituind un parametru care poate fi folosit în aprecierea irigării organelor intra-abdominale (TAM-PIA = PPA). Valoarea critică a PIA diferă de la pacient la pacient în funcţie de starea sa de sănătate şi prezintă variaţii şi în timp.

Multe organe sunt capabile să menţină un flux sanguin relativ constant, indiferent de presiunea de perfuzie a sângelui. Organele cel mai bine irigate, care au şi posibilitatea să-şi autoregleze circulaţia, sunt creierul şi rinichiul.

Malbrain (1) a făcut o analogie între presiunea perfuziei abdominale cu presiunea perfuziei cerebrale. Datorită faptului că volumul cavităţii craniene este limitat de oase, orice schimbare în dimensiunile conţinutului cranian va altera circulaţia cerebrală şi presiunea intracraniană

Similar cutiei craniene poate fi considerată şi cavitatea abdominală, care este ca o cutie închisă având un perete rigid (coloana vertebrală şi pelvisul) şi un perete parţial flexibil (peretele abdominal şi diafragmul) ancorate de grilajul costal. Conţinutul abdomenului este alcătuit din organe echivalente creierului (intestinul subţire şi gros, ficatul, rinichii, splina şi pancreasul), organe irigate de arterele şi venele mezenterice, care au un anumit volum sanguin. Aceste organe abdominale sunt înconjurate de al treilea spaţiu în care se găseşte lichidul peritoneal echivalent cu LCR (1).

Echilibrul existent între presiunea intra-abdominală şi aceste componente este menţinut sau schimbat de mişcările diafragmului, mişcările costale, contracţia peretelui abdominal, de umplerea sau golirea cu aer, lichide sau materii fecale a tractului digestiv.

Presiunea abdominală poate fi măsurată în orice punct al abdomenului, deoarece presiunea intra-abdominală urmează legile hidrostatice ale lui Pascal.

Măsurarea PIA prin introducerea unui cateter în vezica urinară a fost considerată metoda cea mai eficientă şi rapidă. Elasticitatea peretelui vezical acţionează ca un diafragm pasiv. Presiunea din vezică nu creşte dacă volumul acesteia este de 50-100 ml. Se introduce un cateter Foley şi se introduc 50 ml ser fiziologic. Se pensează tubul sondei Foley exact deasupra pungii colectoare. După pensarea tubului, acesta se orientează vertical, astfel ca să formeze un unghi de 90^0 cu pelvisul şi la o înălţime de 30-40 cm deasupra simfizei pubiene, acesta constituind punctul zero de referinţă. Prin transparenţa tubului se poate constata umplerea cu ser, în general 20-30 ml. Meniscul urinei, sau al soluţiei de ser fiziologic, se urcă şi coboară în funcţie de mişcările respiratorii. PIA este indicată de nivelul coloanei de urină din tub şi este echivalentul înălţimii în centimetri al acestuia de la pubis. Confirmarea unei măsurători corecte se face prin exercitarea unei presiuni pe abdomen, care va deplasa meniscul în sus datorită creşterii presiunii intra-abdominale prin apăsare. Conversiunea ratei din centimetri de urină sau soluţie salină în cm H_2O este de 1/1, iar conversia H_2O în mmHg este de 1/1,36. Prin această metodă se poate determina presiunea intra-abdominală; este o metodă non-invazivă şi uşor de determinat.

Abdomenul are o mare toleranţă în ceea ce priveşte creşterea volumului. Acest fapt s-a constatat în timpul laparoscopiei când la 5 litri de gaz insuflat, nu se constată o creştere a PIA, care este limitată la 12-15 mmHg. Un punct critic poate fi atins dacă sunt insuflaţi 7-8 litri, iar la introducerea a 8,8 litri +(-) 4,3 litri de gaz, PIA a ajuns la 20 mmHg. În timp, se poate produce o adaptare pentru punctul critic, care diferă de la un subiect la altul, în funcţie de factorii etiologici şi predispozanţi. Astfel, stări patologice ca: insuficienţă renală cronică, hemoragie masivă, hipovolemie, miocardiopatie şi chiar o ventilaţie mecanică (PEEP) pot agrava creşterea PIA şi pot reduce punctul critic la care se va produce HIA cu manifestări clinice de SCA (1).

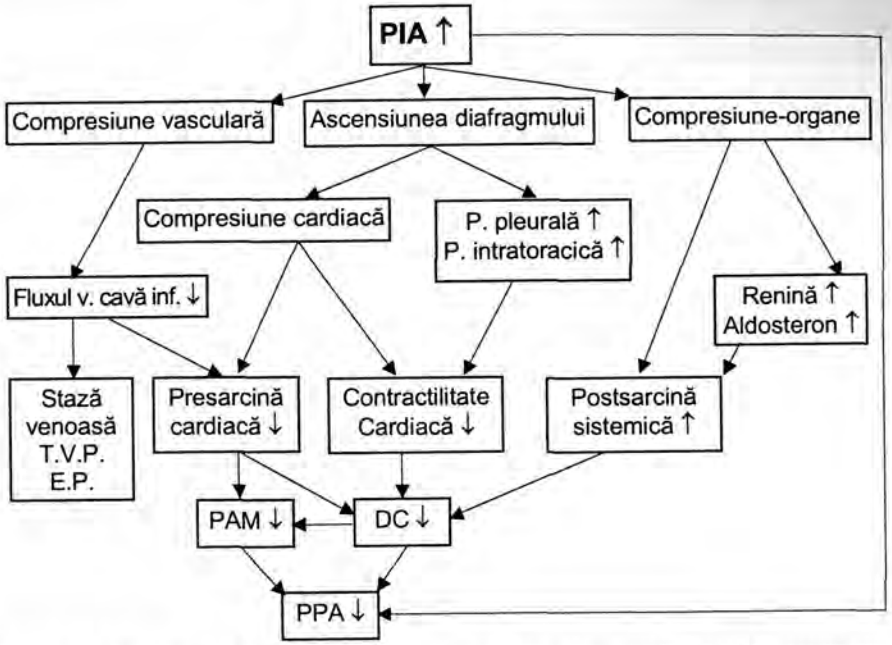


Fig. 1. Efectele presiunii intra-abdominale. PIA - presiune intra-abdominală; T.V.P. - tromboza venelor profunde; E.P. - embolism pulmonar; DC - debit cardiac; PPA - presiunea perfuziei abdominale (modificat după Malbrain)

În unele situaţii presiunea abdominală crescută, în jur de 15 mmHg, poate produce SCA (obezitate, ciroză şi ascită, sarcină). De menţionat faptul că o creştere a PIA, peste anumite limite, determină hipertensiune intra-abdominală (HIA) care scade perfuzia în ţesuturi şi celule şi va favoriza producerea SCA.

Malbrain (2) clasifică HIA în 4 grupe:

1 - HIA *hiperacută*, care se produce în câteva *secunde* sau *minute*, în cazul unui strănut, a unui râs accentuat, în cazul produs de vărsături, sau defecaţie;

2 - HIA *acută*, produsă printr-o tumoare abdominală sau o hemoragie intra-abdominală, cazuri în care se poate instala SCA în câteva *ore*;

3 - HIA *subacută*, care se instalează în *zile* şi se întâlneşte în cazurile cu o patologie medicală sau în cazul asocierii mai multor factori etiologici;

4 - HIA *cronică*, instalată la pacienţii cu diferite stări morbide: obezitate, tumori abdominale voluminoase (fibrom, chisturi, ş.a.), ciroză hepatică asociată cu ascită, în cazul unei dialize peritoneale, în sarcină. În aceste situaţii peretele abdominal se destinde progresiv şi deşi se dezvoltă o presiune intra-abdominală, faptul că aceasta creşte lent în *luni* sau *ani*, organismul are posibilitatea să se adapteze şi HIA produsă nu se asociază cu complicaţii.

Creşterea presiunii intra-abdominale se produce în etape succesive: în prima etapă PIA rămâne stabilă şi corespunde unui anumit volum abdominal, constituind punctul critic al PIA. Dacă se produce însă o creştere în volumul abdominal, considerată inofensivă, (dilataţia colonului, ileus, ascită, mici hemoragii) este suficientă să producă o creştere a PIA şi să scadă presiunea de perfuzie a organelor. În aceste condiţii o scădere cât de mică a PIA obţinută prin metode simple (aspiraţie gastrică, clismă rectală, evacuarea ascitei, furosemid sau poziţionarea pacientului cu o înclinare de 30° faţă de orizontală), este benefică pentru funcţia organelor abdominale.

Se admite că presiunea perfuziei abdominale este optimă dacă aceasta este situată peste 60 mmHg sau cel puţin la 50 mmHg. Aceste valori se obţin prin scăderea din tensiunea arterială medie (TAM), a presiunii intra-abdominale (PIA). Dacă se reduce PIA se menţine o perfuzie adecvată a organelor abdominale. Implicaţiile terapeutice sunt determinate de raportul HIA/SCA. În acest sens Burch et al. (3) au alcătuit un sistem de evaluare a HIA/SCA în scop terapeutic : gr I = 7-11 mmHg ; gr II = 11-18 mmHg ; gr III = 18-25 mmHg ; gr IV = valori peste 25 mmHg presiune intra-abdominală.

Se sugerează necesitatea decompresiunii abdominale, chirurgical, în stadiul III şi IV. În toate gradele va trebui să se menţină un volum adecvat intravascular, dar să se evite încărcarea circulaţiei.

În concluzie, creşterea PIA este un proces continuu care determină o hipertensiune intra-abdominală moderată producând SCA. Cheatham et al. (4) au propus următorul sistem care arată valorile normale ale PIA suportate de organele abdominale cât şi valorile crescute care determină un sindrom al compartimentului abdominal : gr 0 : PIA 0-7 mmHg, condiţie normală ; gr I : PIA de 8-11 mmHg, cu un risc minim de producere a HIA ; gr II : PIA de 12-15 mmHg, arată o creştere moderată a PIA şi o creştere moderată a HIA ; gr III : PIA de 16-20 mmHg, produce o creştere severă a PIA sau o creştere severă a HIA ; gr IV : PIA de 21-25 mmHg, determină o creştere severă a PIA şi va produce SCA moderat ; Gr V : PIA peste 25 mmHg, este o presiune intra-abdominală severă cu producerea unui sindrom intra-abdominal.

Pacienţii care necesită o monitorizare a PIA sunt cei ce prezintă riscul dezvoltării unei HIA în stările patologice amintite. Trebuiesc monitorizaţi pacienţii din serviciile ATI care au suferit o intervenţie abdominală şi care necesită o ventilaţie mecanică (PEEP) sau pacienţii la care se constată o insuficienţă a unui organ sau disfuncţia mai multor organe (MOF). În mod deosebit vor fi monitorizaţi bolnavii cu insuficienţă renală cronică (5).

În cele mai multe servicii ATI se măsoară PIA la cazurile predispuse să dezvolte un şoc septic, acidoză, coagulopatie, transfuzii multiple, disfuncţii hepatice cu ascită, o masivă resurscitare cu lichide, în ileus abdominal (infecţios), hemoperitoneu sau pneumoperitoneu (1).

Prin studii multiple efectuate, în serviciile ATI, au fost identificate cazurile la care efectele presiunii pefuziei abdominale bau fost negative. Astfel s-a constatat că o presiune intra-abdominală peste 15 mmHg determină HIA. Aceste cazuri au fost urmărite la interval de 4 ore la care s-a determinat PIA şi PPA. S-a constatat că SCA s-a dezvoltat la o presiune intra-abdominală de peste 25 mmHg, manifestat prin semne şi simptome de insuficienţă organică. Concomitent au fost determinate TAM, pH-ul arterial, debitul urinar, deficitul de baze şi lactatul arterial. Din acest studiu s-a reţinut faptul că parametrii uzuali urmăriţi au o importanţă redusă în ceea ce priveşte dezvoltarea unui SCA comparativ cu măsurarea PIA şi în special identificarea HIA şi a PPA. Cheatman et al. (4) consideră că un prim gest în prezenţa unei PIA crescută trebuie să fie decompresiunea, iar al doilea gest constă în menţinerea perfuziei abdominale în limite normale care să asigure irigarea tisulară. În general, chirurgii după operaţie introduc în cavitatea peritoneală ansele intestinale, apoi închid peretele abdominal, uneori cu plasă din plastic, alteori cu fire de metal, chiar dacă aceste manevre determină o creştere a tensiunii abdominale cu o creştere a PIA Odată intestinele introduse se mai aplică un pansament abdominal compresiv pentru a se evita o eventraţie postoperatorie. La aceste practici ar trebui să se renunţe şi abdomenul trebuie să fie liber până ce presiunea intra-abdominală nu creşte atât de mult încât să favorizeze apariţia clinică a sindromului compartimentului abdominal. Se admite totuşi menţinerea acestui procedeu la pacienţii ventilaţi mecanic (2,6).

Datele care atestă faptul că o creştere a presiunii intra-abdominale peste 25-30 mmHg determină manifestări clinice de sindrom al compartimentului abdominal au fost discutate în ultimii 10 ani. Din cercetările efectuate s-a reţinut sensibilitatea şi specificitatea PIA de 12 mmHg la pacienţii cu afecţiuni medicale şi de 15 mmHg la pacienţii cu afecţiuni chirurgicale ce se pot asocia cu hipertensiunea intra-abdominală. La aceşti pacienţi se recomandă o decompresie medicală înainte de a se efectua o decompresie chirurgicală. Dacă decompresia a dat rezultate, presiunea perfuziei abdominale se va menţine la un nivel de sub 60 mmHg. La pacienţii care prezintă o hipertensiune intra-abdominală peste 12 mmHg este necesară o monitorizare.

IMPLICAŢIILE CREŞTERII PRESIUNII INTRA-ABDOMINALE.

Creşterea presiunii intra-abdominale determină efecte negative atât asupra organelor intra-abdominale cât şi extra-abdominale. Un sindrom particular se referă la hipertensiunea intra-abdominală care are efecte negative asupra sistemului cardio-vascular, renal, asupra sistemului digestiv, fenomene respiratorii şi neurologice cu dezvoltarea unui sindrom al compartimentului abdominal (7,8).

Sindromul compartimentului abdominal este definit ca un status patologic produs de o creştere acută a presiunii intra-abdominale, peste 20-25 mmHg, care are efecte negative asupra organelor ţintă, sau poate determina dehiscenţa peretelui abdominal postoperator (9). Sindromul compartimentului abdominal se produce atunci când presiunea intra-abdominală creşte până la un punct când fluxul vascular este compromis şi funcţia şi viabilitatea ţesuturilor din abdomen este ameninţată. Valoarea exactă a presiunii intra-abdominale, care poate defini hipertensiunea intra-abdominală şi sindromul compartimentului abdominal, este un subiect care continuă să fie dezbătut, dar nivelul presiunii intra-abdominale peste 10 mmHg poate produce disfuncţii organice şi o decompresie trebuie să se efectueze.

Se admite că măsurarea presiunii perfuziei abdominale (PPA) obţinută prin diferenţa dintre PAM şi PIA, este un parametru care poate aprecia eficienţa unei resuscitări la cazurile cu SCA, Cheathan et al. (4), într-un studiu retrospectiv efectuat pe pacienţi chirurgicali pentru hipertensiune intra-abdominală, a constatat că cel mai bun parametru care poate evalua starea pacientului după resurscitare este determinarea presiunii intra-abdominale în comparaţie cu alţi parametri tradiţionali (pH-ul arterial, deficitul de baze, lactatul arterial sau debitul urinar orar). Valoarea perfuziei abdominale nu arată numai severitatea hipertensiunii intra-abdominale, ci şi o perfuzie adecvată tisulară. Valoarea presiunii perfuziei abdominale de 50 mmHg este punctul la care trebuie să se ajungă în cadrul unei resuscitări.

FUNCŢIA RENALĂ ŞI PRESIUNEA INTRA-ABDOMINALĂ

Dintre organele abdominale rinichiul are calitatea de a-şi menţine un flux sanguin adecvat între valorile tensiunii arteriale de 60-160 mmHg. Sistemul de autoreglare al rinichiului a fost corelat cu rata filtratului glomerular care variază în funcţie de perfuzia pe care o primeşte rinichiul. Se admite că rezistenţa vasculară preglomerulară este factorul cheie în autoreglarea rinichiului şi este mediată de un mecanism intrinsec al acestuia care rezidă din peretele vascular (10). În cazul hipertensiunii intra-abdominale fluxul sanguin renal scade şi în acelaşi timp scade şi debitul urinar. Disfuncţia tubulară este probabil multifactorială şi se datoreşte unor efecte directe asupra rinichiului, ca şi efecte endocrine sau hemodinamice. Se admite că endotelina poate constitui un mecanism auto/paracrin care scade fluxul sanguin renal şi filtratul glomerular printr-o vasoconstricţie preglomerulară. Un efect hidrostatic, prin compresiune mecanică produsă asupra vascularizaţiei pre şi postglomerulară, va determina o creştere a rezistenţei vasculare la care se asociază şi scăderea debitului cardiac în cazul creşterii PIA.

O altă cauză ce poate contribui la alterarea funcţiei renale, în aceste condiţii, este presiunea pe vena renală care va produce obstrucţia acesteia cu creşterea presiunii intra-parenchimatoase şi cu şuntarea fluxului sanguin către cortexul renal (1).

Este posibil ca hipertensiunea intra-abdominală să determine o tubulonecroză acută care necesită un timp mai îndelungat pentru recuperare.

Cheathman et al. (4) consideră că presiunea perfuziei abdominale şi presiunea perfuziei renale constitue un element suficient care să probeze ideea că abdomenul poate fi considerat ca un compartiment mai mult decât o simplă cavitate. Aceeaşi autori admit că obţinerea unei perfuzii abdominale de 50 mmHg, sau mai mare, constitue punctul final al unei resurscitări. Oliguria poate să se instaleze la PIA peste 15-20 mmHg, şi dacă aceasta creşte la 30 mmHg se poate instala anuria.

SISTEMUL GASTROINTESTINAL ŞI PRESIUNEA INTRA-ABDOMINALĂ

În condiţii normale epiteliul intestinal constitue o barieră care selectează particulele care pot traversa această barieră, excluzând pătrunderea microorganismelor şi toxinelor produse de acestea în circulaţia generală. Prin creşterea presiunii intra-abdominale se produce o comprimare a vaselor splahnice (creşterea indirectă a rezistenţei vasculare în sistemul splahnic), sau se produce o vasoconstricţie splahnică reflexă, miogenică determinată de hormoni vasoactivi eliberaţi în aceste condiţii (11). Intestinul subţire este foarte sensibil la creşterea PIA, astfel că circulaţia mezenterică se reduce chiar şi la o PIA mai mică de 10 mmHg şi odată cu creşterea HIA perfuzia intestinului se reduce concomitent cu scăderea presiunii de O_2 în mucoasa intestinală, favorizând producerea unui metabolism în anaerobioză şi acidoză (14). Perfuzia intestinului subţire este de asemenea perturbată în cazul unei resurscitări prin administrarea excesivă de lichide, când are loc un edem interstiţial masiv cu instalarea unei ischemii.

Balogh et al. (11) au constatat că o resuscitare excesivă prin administrarea de soluţii cristaloide comparativ cu o resuscitare normală, scade perfuzia intestinală şi determină creşterea HIA, SCA şi MOF sau decesul.

Hipoperfuzia intestinului în condiţiile expuse anterior reduce calitatea de barieră a mucosei intestinale favorizând translocarea bacteriană, sepsis şi insuficienţa multiplă organică (MOF). Acest fenomen se poate produce şi la presiuni abdominale mai scăzute ce nu ating valori care să producă SCA (12). Ileus-ul produs la nivelul intestinului subţire sau gros printr-un blocaj parţial sau total mecanic sau funcţional, determină o dilataţie intestinală, creşterea presiunii luminale şi ischemia peretelui intestinal care poate fi trigger-ul creşterii presiunii intra-abdominale. Orice tip de ileus determină o sechestare a lichidului abdominal antrenând o hipovolemie severă, dezvoltarea florei intestinale cu translocaţie bacteriană, care produce o infecţie sistemică, dar şi inflamaţia peretelui intestinal cu eliberarea de citokine şi dezvoltarea sindromului de răspuns inflamator sistemic (SIRS).

Dar se admite că cea mai serioasă complicaţie a unui ileus este creşterea imediată a PIA şi HIA care în 20%, din cazurile pacienţilor cu stare critică, determină o disfuncţie organică multiplă, incluzând sistemul cardiovascular, hepatic, pulmonar, renal şi neurologic. Sindromul compartimentului abdominal constituie o stare de urgenţă în care creşterea PIA depăşeşte 20-25 mmHg, determinând MOF. În acest sens considerentele terapeutice constau în menţinerea unei hidratări adecvate, evitarea medicaţiei care scade perfuzia intestinală, stimularea motilităţii gastrice şi intestinale şi o nutriţie enterală. Evacuarea colonului sau plasarea unui tub pentru evacuarea gazelor după o colonoscopie, poate reduce dilataţia intestinală. În cazul producerii SCA laparotomia este tratamentul de elecţie, deoarece prin deschiderea cavităţii peritoneale se reduce imediat PIA (13).

Hipoperfuzia inestinului în condiţiile expuse anterior reduce calitatea de barieră a mucoasei intestinale favorizând translocarea bacteriană, sepsis şi MOF.

Indicii standard care permit evaluarea unei perfuzii tisulare optime (TA, rata pulsului, pH-ul artrial şi lactaţii) nu sunt suficienţi să reflecteze alterarea unei perfuzii regionale abdominale Se admite că numai tonometria gastrică poate fi considerată ca singura metodă de apreciere a unei hipoperfuzii tisulare intestinale (14).

SISTEMUL CARDIOVASCULAR ŞI PRESIUNEA INTRA-ABDOMINALĂ

Presiunea intra-abdominală, chiar şi la valori de 10-15 mmHg, poate să reducă debitul cardiac, dar în mod deosebit la valori de 30 mmHg (15,16). Scăderea debitului cardiac este favorizată de descreşterea presarcinii şi creşterea post-sarcinii cu reducerea contractilităţii cardiace. Scăderea presiunii este dată de scăderea circulaţiei de retur, care va reduce volumul-bătaie şi în mod compensator rata cordului va creşte. Reducerea circulaţiei de retur rezultă din creşterea rezistenţei venoase din abdomen şi torace.

Rezistenţa vasculară sistemică este de asemenea crescută (prin creşterea post-sarcinii) ca efect al reducerii debitului cardiac şi al compresiunii arteriolelor din abdomen.

Creşterea presiunii toracice şi ascensiunea diafragmului sunt responsabile de reducerea complianţei ventriculare, care combinată cu creşterea în sistemul post-sarcină reduce contractilitatea cardiacă. În mod paradoxal scăderea presiunii este acompaniată de creşterea presiunii venoase centrale (PVC) şi a presiunii în capilarele pulmonare (PCWP) cauzate de creşterea presiunii intratoracice prin ascensiunea diafragmului.

EFECTELE PRESIUNII INTRA-ABDOMINALE ASUPRA ORGANELOR INTRATORACICE.

Creşterea presiunii intra-abdominale produce efecte multiple asupra organelor intra-abdominale, dar şi asupra unor organe extra-abdominale şi în special asupra organelor intratoracice.

Orice creştere a presiunii abdominale poate, direct sau indirect, să afecteze sistemul respirator, cardiovascular şi peretele toracic. Ascensiunea diafragmului determină o compresie directă pulmonară, reducând astfel capacitatea reziduală funcţonală, fapt ce se observă la persoanele obeze, sau în timpul anesteziei.

Distensia abdominală, poate afecta în mod indirect mecanica toracelui prin deplasarea presiunii statice a peretelui toracic la scăderea volumului pulmonar şi direct prin schimbarea configuraţiei peretelui toracic (17).

Pentru a înţelege efectele creşterii presiunii intra-abdominale asupra organelor intratoracice este necesară evaluarea acestei presiuni asupra presiunii pleurale şi deci asupra organelor din torace.

Presiunea pleurală poate fi estimată prin măsurarea presiunii intra-esofagiene, deoarece esofagul este un organ cu pereţi flexibili şi uşor accesibil, astfel că o presiune pleurală este transmisă direct esofagului, dar şi organelor care sunt înconjurate de cele două foiţe pleurale. Astfel presiunea intra-esofagiană poate fi admisă ca echivalentul presiunii intrapleurale şi deci intratoracale.

Pentru măsurarea presiunii esofagiene se foloseşte un cateter prevăzut cu un balon cu pereţi subţiri, care se introduce în esofag trans-nazal. Testul de ocluzie perfectă a esofagului se practică prin închiderea căilor respiratorii la sfârşitul unei expiraţii profunde, după care subiectul exersează 3-5 eforturi inspiratorii. Acestă manevră este importantă pentru a fi siguri că balonul a închis perfect esofagul.

Presiunea crescută intra-abdominală influenţează atât plămânul cât şi mobilitatea peretelui toracic.

PRESIUNEA INTRA-ABDOMINALĂ ŞI SISTEMUL NERVOS CENTRAL

Concomitent cu creşterea presiunii intra-abdominale se produce şi o creştere a presiunii intracraniene (PIC), cu scăderea perfuziei cerebrale prin creşterea presiunii pleurale care va produce o obstrucţie funcţională a fluxului venos cerebral prin comprimarea venelor jugulare (18). Însă o relaţie între creşterea presiunii intra-abdominale şi hiperteniunea intracraniană se produce numai în cazurile cu afecţiuni cerebrale preexistente.

CONCLUZIE

Creşterea presiunii intra-abdominale este asociată cu diferite situaţii clinice care au efecte majore atât pe plan local, cât şi general, rezultând o disfuncţie şi o insuficienţă organică. Dacă presiunea intra-abdominală nu este diagnosticată şi tratată la timp poate fi fatală. Monitorizarea presiunii din vezica urinară este o metodă simplă ce se poate practica în toate serviciile ATI pentru cuantificarea PIA, constituind în acelaşi timp, cheia rezolvării cu succes a stărilor patologice pe care le produce.

BIBLIOGRAFIE

1. Malbrain MLNG. Intra-abdominal pressure in the intensive care unit: Clinical tool or toy?. In: Vincent JL editor. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine.* Springer: Berlin, 2001, 547-585.
2. Malbrain MLNG, DeConinck J, Debaveye Y, Delmarcelle D. Optimal preload markers in intra-abdominal hipertension. *Intensive Care Med* 2001 ; 27 (suppl 2): S202 (Abst).
3. Burch JM, Moore EE, Moore FA, Franciose R. The abdominal compartment syndrome. *Surg Clin N Am* 1996 ; 76 : 833-842.
4. Cheatham ML,White MV, Sagraves SG et al. Abdominal perfusion pressure a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. *J Trauma* 2000 ; 49 : 621-627.
5. DeMendonca A, Vincent JL, Suter PM et al. Acute renal failure in the ICU : risk factors and autcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 2000 ; 26 : 915-921.
6. Malbrain MLNG, Debaveye Y, Bertieaux S. Effects of abdominal compression and decompression on cardiorespiratory function and regional perfussion. *Intensive Care Med* 2000 ; 27 (suppl 3) : S264 (Abst).
7. Ivatury RR. Intra-abdominal hypertrension : the abdominal compartment syndrome. In : Yvatury RR, Cayten CG editor. *The Textbook of Penetrating Trauma.* Baltimore : Wiliams and Wilkins, 1996, 939-951.
8. Simon RJ. Intra-abdominal hypertension in patients with catastrophic abdominal trauma : the benefic of prophylaxis and aggressive control. *Crit Care Med* 1994 ; 22 : A72 (Abst).

9. Morris JA, Eddy VA, Blinman TA et al. The staged laparatomy for trrauma issues in unpacking and reconstruction. *Ann Surg* 1993 ; 217 : 576-586.
10. Dworkin LD, Brenner BM. The renal circulations. In : Brenner BM editor. *The Kidney.* 5th ed. Philadeplhia : WB Saunders, 1996, 247-285.
11. Sugrue M, Jones F, Lee A et al. Intra-abdominal pressure and gastric intramucosal pH : is there an association?. *World J Surg* 1996 ; 20 : 988-99.
12. Balogh Z, McKinley BA et al. Supranormal trauma resuscitation causes more cases of abdominal compartment. *Arch Syndrome Surg* 2003 ; 138 (6) : 637-642.
13. Diebel NL, Dulchavsky SA, Brown WJ. Splanchnic ischemia and bacterial translocation in the abdominal compartment syndrome. *J Trauma* 1997 ; 43 : 852-855.
14. Madl C, Druml W. Gasrointestinal disordes of the critically ill. Systemic consequences of ileus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003 ; 17 (3) : 445-456.
15. Cullen DJ, Coyle JP, Teplick R, Long MC. Cardiovascular pulmonary and renal effects of massively increased intra-abdominal pressure in critically ill patients. *Crit Care Med* 1989 ; 17 : 118-121.
16. Ridings PC, Bloomfield GL, Blocher GR et al. Cardiopulmonary effects of raised intra-abdominal pressure before and after intravascular volume expansion. *J Trauma* 1995, 39 : 1071-1075.
17. Fahy BG, Barnas GM, Flowers JL et al. The effects of increased abdominal pressure on lung and chest wall mechanics during laparoscopic surgery. *Anest Analg* 1995 ; 81 : 744-750.
18. Bloomfield GL, Ridings PC, Blocher GR, Marmarou A, Sugerman JH. A proposed relationship between increased intra-abdominal, intrathoracic, and intracranial pressure *Crit Care Med* 1997 ; 25 : 496-503.

NOUTĂŢI

VÂRSTA PUBERTARĂ ŞI DENSITATEA OSOASĂ A ADULTULUI TÂNĂR

Masa osoasă maximală PBM (peak bone mass), parametru ce caracterizează pubertatea, reprezintă unul din factorii determinanţi pentru evaluarea riscului de osteoporoză, influenţând semnificativ şi riscul de fractură precoce. Vârsta pubertară variază individual într-un interval de normalitate destul de larg, suficient pentru a influenţa semnificativ densitatea minerală osoasă (DMO) a adultului. Această ipoteză a fost abordată într-un studiu de cohortă prospectivă GOOD (Gothemburg Osteoporosis and Obesity Determinants), în care au fost incluşi 642 de tineri suedezi de sex masculine cu vârste între 18 şi 20 de ani. Vârsta subiecţilor în momentul vitezei maxime de creştere (estimată prin talie) a fost considerată drept vârstă pubertară (VP). Fenotilul osos a fost analizat prin absorbţiometrie bifotonică X şi prin tomodensitometrie cantitativă, iar fracturile precoce prin chestionare adaptate. Autorii arată că VP pare a fi o variabilă independentă predictivă pentru următorii parametri : DMO volumetrică trabeculară şi corticală, DMO a corpului întreg şi DMo a radiusului. Analiza prin regresie multiplă demonstrează o asociere între VP şi fracturile precoce. Odds ratio (OR) în cazul osteopeniei corticale a fost estimate la 2,49 ($p<0,001$), iar OR pentru antecedentele fracturare ale membrelor superioare a fost de 1,35 ($p<0,05$) pentru fiecare creştere de un an a VP. Studiul demonstrează că VP reprezintă o variabilă independentă care permite predicţia DMO şi riscul de fractură precoce la adultul tânăr de sex masculine. Se evocă o relaţie similară pentru subiecţii vârstnici, verificarea acestei ipoteze necesitând studii longitidinale ulterioare (Kindblom JM et al. Pubertal timing predicts previous fractures and BMO in young adult men : The GOOD Study. *J Bone Min Res* 2006 ; 21 : 790-796).

Al.D. Ciochină

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

ORIENTAREA ANTROPO-CULTURALĂ ACTUALĂ ŞI ŞTIINŢIFICĂ A PSIHIATRIEI EXPERTALE

Gh. Scripcaru, V. Astărăstoae, C. Scripcaru, Cristina Furnică
Institutul de Medicină Legală Iaşi

NEW TRENDS IN THE SCIENTIFIC ANTHROPO-CULTURAL PSYCHIATRICAL EXPERTISE (Abstract) : Starting from the „epistemological naturalisation of sciences of life", the authors present the complex content of medico-legal psychiatrical examination, from which will result its scientifical structure. The ontological, epistemological, hermeneutical and axiological content of this type of examination emphasize its methodological structure in the purpose of combining in a creative way its humanistic and scientifical features. **Key words** : PSYCHIATRY, FORENSIC EXPERTISE, ONTOLOGY

În evoluţia sa istorică, expertiza medico-legală psihiatrică a urmat îndeaproape concepţiile socio-culturale şi ştiinţifice despre boala mintală. Evoluţia a fost consecinţa firească a faptului că unitatea omului ca specie şi non-unitatea lui ca fiinţă socială a generat complexitatea şi variabilitatea omului ca fiinţă culturală. Faptul s-a exprimat în primul rând în diversitatea concepţiilor culturale asupra sufletului uman ceea ce, în zilele noastre s-a concretizat în definirea personalităţii plecând de la mediul cultural al instituţiilor sociale (R. Linton, A. Kardiner) până la conceptul actual de personalitate anomică generat de mediul subcultural anomic marginal, deviant sau carceral. Faptul apare firesc sub aspect ştiinţific, deoarece, omul, neavând programe fixe de comportament ca şi răspunsuri instinctuale sigure înscrise în gene, şi-a bazat comportamentul pe cultură, pe norme create şi învăţate (ceea ce a condiţionat şi evoluţia sa), cultura creând varietatea de alegeri comportamentale între alternative, căpătând un rol preponderent în comportamentul uman. Astfel, Cultura, datorită rezonanţei sale afective puternice, a creat identităţi prin aceea că procesele mentale reflectă, mai mult sau mai puţin adecvat, realităţile externe identităţi ce îşi urmează implacabil destinul. În esenţă, Cultura are rolul de a da viaţă realităţii naturii şi, *per a contrario*, de a goli conţinuturile sale de alteritate, generând devianţa.

Astăzi, printre riscurile globalizării, se citează şi omogenizarea culturii şi spiritualităţii, de unde reacţia de autoapărare a *„comunităţilor noologice"* (1) ca de exemplu conflictele fundamentaliste, în general, şi devianţa de la normele culturale ale comunităţii în particular (2).

N. Mărgineanu afirmă că atunci când relaţiile individ-societate sunt *„sub semnul nedreptăţii şi minciunii, patologia umană şi socială devine o patologie culturală"*. Faptul se reflectă în diversitatea coerciţiunii sau toleranţei unor astfel de comunităţi în ceea ce priveşte definirea unor conduite ca şi în traversarea limitei dintre normalitate şi patologie mintală ca problemă prin excelenţă culturală a comunităţii (3). De aici şi dificultatea de a adopta scheme transculturale de diagnostic influenţate puternic de bariere culturale, teorii medicale, sens al limbajului etc. (4), fapt reflectat în I.C.D. 9 şi în D.S.M. IV alcătuite sub egida O.M.S. sau a unor comunităţi ştiinţifice. Încă Wittdenstein afirma că limitele limbajului logic reprezintă graniţe ale lumii în care omul trăieşte şi visează, dincolo de care se deschide imperiul libertăţii nebune (5).

Nebunia devine şi ea o entitate istorică mai mult decât naturală (6), de ordin cultural, ce nu este numai simptomul unei suferinţe a raţiunii individuale, ci şi rezultatul funcţionării anarhice a unui sistem cultural, conţinând chiar un mesaj pentru securitatea culturală a omului - Freud, de asemenea, făcea o diferenţă de grad şi nu de natură între sănătate şi boala mintală pe care o considera o raţiune răsturnată a imaginii de sine. Nebunia devine astfel o altă modalitate de a trăi liberatea umană (7) - nebunia este însăşi umanitatea omului, o parte constitutivă a făpturii lui, un orizont antropologic, epistemologic şi estetic, în care omenescul din om se poate regăsi şi înţelege, spunea acelaşi Foucault. Din perspectiva acestor orizonturi, vom aborda şi nebunia ce cade sub incidenţa normelor comunitare.

ANTROPOLOGIE CULTURALĂ ŞI EXPERTIZĂ PENALĂ

Intersectarea concepţiilor medico-culturale despre boala mintală cu Justiţia se consumă în cadrul „psihiatriei penale", în care crima se percepe încă drept *„boală"* a corpului social prin absenţa motivaţiei sau motivaţia sa patologică, prin facilitatea mărturisirii ei şi deci prin lipsa oricărei asemănări între act şi persoană (crima ca simptom de boală). Chiar de la începuturile ei psihiatria expertală a fost o practică socială dictată mai ales de nevoia de a evita riscurile nebuniei (nebunia ca primejdie), înainte de a deveni o problemă medicală (nebunia ca boală). În acest context, expertiza devenea sau înlocuia judecătorul, evoluând de la act la persoană, de la tipul de delict la personalitate, apoi de la conţinutul faptei la responsabilitate, până azi când evoluează spre o gestiune corectă a bolii în care intră şi reeducarea prin pedeapsă.

Pentru a evita acuza de psihiatrizare a procesului penal şi chiar a omului, proba expertală psihiatrică, sub aspect metodologic, se cere a fi totală, completă, exhaustivă şi obiectivă ştiinţific pentru că orice enunţ psihiatric ce nu poate eluda culpabilitatea să aibă efecte de veritate înaintea celor de putere, să poată sta la baza adevărului judiciar. Dealtfel, cu toate erorile sale, Lombrozo a fost primul ce a introdus metoda de cercetare ştiinţifică a nebuniei prin studiul antecedentelor persoanei (cazul Misdea) şi prin căutarea unor stigmate psiho-fizice pentru a distinge *„revoluţionarii de răsculaţi şi anarhişti"*.

NATURALIZAREA EPISTEMOLOGICĂ A ŞTIINŢELOR VIULUI

Într-un secol al ştiinţei şi epistemologiei se impune că nu numai oamenii să cunoască efectele justiţiei, ci şi justiţia să cunoască oamenii, astfel ca practicianul în justiţie să nu fie doar cuantificator de pedepse ci şi un om de ştiinţă, deoarece dereglările comportamentale se află întreţesute intim cu istoria persoanei, cu fenomenologia manifestărilor sale comportamentale şi cu evoluţia logicii cercetării ştiinţifice, cu epistemologia. Scientizarea gândirii moderne relevă că ştiinţa este un construct cultural în ultimă instanţă, deoarece este condiţionată social-istoric, iar dezvoltarea ştiinţei a constituit impulsul de idei la nivelul culturii (prin reforma neoprotestantă, hermeneutica renascentistă sau cosmologia transcedentală). Ştiinţa este deci o parte a culturii, un instrument prin care omul se raportează la lume, fiind aceeaşi, indiferent de tipul de cultură. Dacă ştiinţa şi civilizaţia consecutivă este universală şi uniformizează, cultura fragmentează şi conferă omului un statut şi rol dependent de aceasta, deoarece ştiinţa e unică dar culturile sunt multiple (8).

Epistemologia, ca logică a cercetării ştiinţifice, face adevărul impersonal şi obiectiv prin corespondenţa gândirii cu faptele, prin consensul dintre cercetători prin paradigme general admise, în care scop, ea apelează la argumentare ştiinţifică, la transformarea ipotezelor în teze şi la permanenta verificare a teoriilor cât timp *„adevărul e eroarea ce a biruit"* şi chiar şi în ştiinţă, adevărurile, până la confirmarea lor, sunt failibile. Şt. Lupaşco, B. Nicolescu, vorbesc astăzi de *„naturalizarea epistemologiei"* plecând de la multitudinea legăturilor cauzale din domeniul viului, de la considerentele de ordin etic a cercetărilor din domeniu şi chiar de deplasarea epistemologiei spre cunoaşterea psihicului uman (până acum se consideră că, cu cât este mai slabă epistemologic o disciplină, ca psihiatria, cu atât ea se pretinde a fi mai ştiinţifică şi cu atât îşi arogă mai multă putere, ignorându-se faptul că puterea nu reprimă natura ci o produce, ca de exemplu stigmatizarea şi etichetarea).

Astfel Şt. Lupaşco, prin logica sa, energetică, plecând de la cele trei feluri de normalitate psihică şi adaptare comportamentală, arată că lor le corespund şi trei forme de patologie mentală, şi de etică consecutivă: maladii datorate adaptării prea puternice la macrofizic şi a excesului de noncontradicţii raţionale (ca schizofrenia), maladii datorate adaptării prea puternicela noncontradicţiile iraţionale (ex. psihoza maniaco-depresivă) şi maladii datorită slăbirii sistemului necontradictoriu a subiectului, hipoaferent şi hipoeferent, înăuntrul psihicului (ex. deficitele mentale). Cele trei etici corespondente sunt ale omogenului (a acordului cu intelectul cognitiv) a heterogenului ce decurge din logica diversităţii şi a stărilor intermediare (9).

"Naturalizarea epistemologiei" se manifestă şi în efortul logic de a stabili relaţia de trecere de la input-ul (motivaţia faptei, *mens rea*) la output-ul comportamental (*actus reus*), apoi prin logica trecerii de la diagnostic la predicţia sa comportamentală (prin care psihiatria expertală depăşeşte puterile dreptului) şi în sfârşit prin abordarea mentalului nu numai epistemologic ci şi ontologic (natura sa) şi hermeneutic (înţelegerea semnificaţiei comportamentului).

Într-o astfel de abordare complexă epistemologic, psihiatria expertală va respecta imperativele dovedirii ştiinţifice a oricărei afirmaţii, a elabora punţi epistemice între boală - faptă - răspundere şi prin a accepta ideile prin autoritatea lor ştiinţifică intrinsecă, exclusivă. În acest demers imperativ, cercetătorul se va păzi de idolii cunoaşterii epistemice cum ar fi acela de a da obiectului cercetat o imagine conformă sentimentelor sale, a iubi ceea ce se confirmă şi nu ceea ce se contrazice şi a crede în idei preconcepute, în intuiţie, în loc de a cerceta şi a avea îndoieli rezonabile.

Din cele de mai sus rezultă conţinutul complex ştiinţific (ontologic, psihiatric, logic, axiologic şi normativ) al psihiatriei expertale.

CONŢINUTUL ONTOLOGIC AL PSIHIATRIEI LEGALE

Boala mintală şi cu atât mai mult fapta de comportament anti sau asocial, este un construct ce relevă evoluţia destructurării comportamentului în perioada evoluţiei individuale, relaţia bolii cu fapta (fapta ca simptom de boală) ca şi gradul de deteriorare mintală (regula lui Durham) ce se reflectă în culpabilitatea persoanei. Criteriile DSM, experimentele de tipul celui a lui Rozenham etc. relevă că riscul expertal, sub aspect ontologic, este de a lua o persoană sănătoasă ca bolnav mental decât invers, ceea ce atestă că un diagnostic expertal trebuie să fie în afara oricărei îndoieli rezonabile.

CONŢINUTUL EPISTEMIC AL PSIHIATRIEI EXPERTALE

Înţelegerea comportamentului aberant, a naturii sale ontologice, permite înţelegerea din care decurge evoluţia reprezentărilor faptei (discernământului) de la heteronomia la antonomia sa, pentru a putea fi admis ca o punte epistemică între boală (mens rea) şi faptă (actus reus), pentru a putea fi admis ca un marker de conştiinţă din mmentul faptei. În acest scop, psihiatria expertală utilizează criteriologii psihiatrice (capacitatea de a proiecta realitatea şi fapta prin anticipare comportamentală, deoarece, înainte de a simţi şi acţiona, omul îşi reprezintă consecinţele faptelor sale, atât sub aspect cognitiv (îşi dă seama şi cunoaşte consecinţele faptelor sale), cât şi volitiv (este stăpân pe actele sale).

În acelaşi scop, psihiatria legală utilizează chiar şi criterii juridice, capacitatea de reprezentare sau de discernământ substituindu-se iresponsabilităţii penale. Având în vedere caracterul limitat a markerului de discernământ, noi propunem înlocuirea sa cu constructul de reprezentare a conţinutului şi consecinţelor faptelor proprii, reprezentările individuale integrându-se efectiv în reprezentările sociale conţinute în simţul comun şi analoge paradigmelor ştiinţifice (8). Reprezentările sunt constituite din elemente ale cunoaşterii fundamentale bazate pe adevăruri şi norme şi au origine în cultura în care omul se naşte, în limbaj, în socializarea primară, devenind astfel instrumente mental - expertale fiabile în evaluarea comportamentală, ele operând cu experienţa proprie de viaţă, cu ideile majorităţii comunitare etc. Reprezentarea mentală este intim legată de anticipare, iar anticiparea de posibilitatea de modificare a comportamentului, comunicarea însăşi fiind un schimb permanent de reprezentări - regula lui McNaghten privind capacitatea de a cunoaşte consecinţele faptelor proprii prin reprezentare (la care se raportează şi instituţia penală a vinovăţiei) este mai fiabil corelată cu instituţia penală de iresponsabilitate.

Epistemologia este deci calea de a elabora idei şi teorii clare şi distincte, în afara îndoelii despre adevăr. Mai ales în disciplinele heterogene prin conţinutul lor. Epistemologia oferă reguli pentru descoperirea adevărului (matrici epistemice) şi certifică validitatea sa. Conceptele ştiinţifice se degresează astfel de subiectivitatea cercetătorului şi devin astfel para şi metadigme.

Epistemologia operează cu criterii despre adevărul drept concordanţă a ideilor cu realitatea, ca lipsă a a contradicţiilor şi evitare a erorilor. Într-un demers de psihiatrie expertală epistemologia mentalului obligă la o abordare ontologică privind natura şi înţelegerea sa şi la o abordare hermeneutică privind semnificaţia actului mental. Sarcina psihiatriei expertale este aceea de a da conţinut paradigmeni judiciare a iresponsabilităţii ori de câte ori fapta de comportament apare ca un simptom de boală mintală, corelând motivaţia cu modul de comitere al faptei (*actus reus*) şi cu capacitatea mentală a persoanei (*mens rea*). Intenţionalitatea constitue nex-ul mental al filiaţiei dintre faptă şi capacitatea de reprezentare a subiectului.

CONŢINUTUL HERMENEUTIC AL PSIHIATRIEI LEGALE

Mulţi autori consideră că psihiatria nu e o ştiinţă ci o hermeneutică a interpretării stării mentale, a opiniilor despre ea, a originilor şi cauzelor sale, a aspectelor sale deterministe şi fenomenologice ca şi a semnificaţiei sale.

Semnificaţia hermeneutică a comportamentului aberant este legată de socializarea primară, de starea de anomie microsocială ce suprapune efortul de *„ontonomie"* (de formare a omului în cadrul normelor admise) pe protocomportamentul ereditar al capacităţii de învăţare, ca matrice a socializării pozitive. Ori boala mentală desface *„urzeala evoluţiei"* (11) prin afectarea primară a structurilor recente evolutiv şi apoi pe cele arhaice, mai vechi, (natură în evoluţie inversă), comportamentul nefiind altceva decât o suprapunere de comportamente de la cele instinctive, primitive, la cele noologice, câştigate.

Comportamentul ca sursă de informaţie despre starea de conştiinţă din momentul actului capătă semnificaţie deplină şi prin luarea în consideraţie expertală a rolului victimei, a situaţiei cu rol de trecere la act, a „*tehnicilor de mortificare în spital*", deci a stigmatizării psihiatrice sau a etichetării judiciare.

În condiţiile creşterii violenţei actuale când se vorbeşte de eurocriminali, de asemenea, semnificaţia nocivităţii comportamentale devine o obligaţie expertală, nocivitate ce ţine de mediu şi circumstanţe mai mult decât de tipul de îmbolnăvire şi, prin care, deşi nonpredictivă întru-totul, apare a fi o judecată de valoare sociologică mai mult decât medicală.

CONŢINUTUL NORMATIV AL PSIHIATRIEI EXPERTALE

Expertiza psihiatrico-legală apare ca un tampon între societate şi boală de aceea ea trebuie să se încadreze în normele procesuale de efectuare atât prin cunoaşterea modului de comitere al faptei (din care decurge caracterul faptei ca simptom de boală) cât şi prin ajutorul dat efortului de justiţie restaurativă, de reeducare şi reinserţie comportamentală. Respectarea metodologiei de lucru, de la cunoaşterea antecedentelor şi a mediului existenţial de viaţă, la modul de comitere al faptei, al rolului victimei şi situaţiilor ca şi a rezultatelor observaţiei clinice şi al explorărilor complementare se impun, în acurateţea lor, indiferent de activităţi expertale în penal sau în civil.

CONŢINUTUL AXIOLOGIC AL PSIHIATRIEI EXPERTALE

Etica are sarcina de a împiedica puterea omului asupra semenului său, spunea Elie Wiesel, astfel că respectul drepturilor bolnavului, ca valori în sine, în care demnitatea e superioară voinţei celui ce o poartă şi prin care se afirmă preeminenţa individului faţă de interesele sociale se impun drept coordonate etice ale actului expertal. În virtutea respectului lor se impune dreptul bolnavului la informare şi consimţământ până acolo încât tehnologiile de explorare să nu transforme bolnavul dintr-un obiect de informare, să nucrească puterea expertului asupra bolnavului şi să nu deplaseze expertiza de la un act etico-ştiinţific la altul de detecţie judiciară. Mai mult, cu valoarea de metadigme, trebuie exclus riscul de etichetare, trebuie excclus riscul de etichetare, trebuie eliminată privarea de libertate prin puterea exclusivă a diagnosticului, acesta, ca act expertal şi social putând avea un potenţial negativ pentru bolnav, acurateţea şi obiectivitatea diagnosticului expertal, incluzând multiple riscuri atât pentru bolnav cât şi pentru societate. În acest sens, corpul nu poate fi obiect de probă expertală decât în limite etice, de unde şi responsabilitatea particulară a expertului. În acest sens expertul va ţine cont că nu este un reprezentant al Justiţiei, ci un om de ştiinţă, că nu trebuie să fie paternalist, ci să respecte coordonatele exclusiv medicale ale expertizei care nu disculpă şi nici nu inculpă, aceste coordonate fiind atribuţiile exclusive ale Justiţiei.

RESPONSABILITĂŢI EXPERTALE

Responsabilitatea medicală evoluează rapid către forme contractuale, către acoperirea riscurilor prin asigurări şi chiar către răspunderea pentru rezultat. În această evoluţie, greşelile de diagnostic şi nesupraveghere cu impacte antisociale, tratamentele neconforme regulilor actuale ale stiinţei, neprevederea riscurilor sau vătămărilor aduse terţilor sunt surse de îndemnizare morală ce pândesc activitatea medicală şi mai ales cea expertală.

Expertize psihiatrico-legale solocitate

în cazuri recente de eurocriminali relevă, prin excelenţă atari responsabilităţi.

Cazul lui Roberto Zuco, ce îşi ucide ambii părinţi şi care în prima expertiză este considerat „inteligent dar inserat într-o lume ireală" fiind diagnosticat cu schizofrenie şi consecutiv pus în regim de spitalicesc de semilibertate din care evadează şi în doi ani în Europa face 6 crime şi 23 de violuri până este prins, evocă responsabilităţile experţilor în predicţia şi prevenirea comportamentului homicidar. O a doua expertiză de 75 pagini stabileşte un diagnostic opus de psihopatie, şi anume de patologie psihosocială, dar nu mintală, ceea ce în final determină la încarcerarea sa, cu tentative de evadare, şi în final la suicid.

Sub numele fals de Dr. Romand sub care trăieşte şi înseală până la vârsta de 75 ani, îşi ucide soţia, copiii şi părinţii. De la 20 la 45 ani duce o viaţă dublă (bine camuflată până şi familiei) dându-se medic la OMS, profesor la Dijon etc. După crime dă foc la locuinţă, dar supravieţuieşte, experţii oscilând între faptul dacă crimele „în care a fost amăgit de adversarul din el au fost într-adevăr crime sau o rugăciune".

Răspunsul predictiv şi profilactic trebuie să vină de la competenţa mereu reînnoită (ca primă formă de onestitate faţă de bolnav şi societate), de la conştiinciozitatea efectuării actului expertal (în care nu se va abdica de la noţiunea de medic al sufletului), de la neutralitatea şi obiectivitatea acestui act ca şi de la conştiinţa limitelor proprii şi acceptarea muncii de echipă, după care un diagnostic nu trebuie argumentat ştiinţific şi evident de la obligaţia de a nu participa la victimizarea, etichetarea sau chiar sacţionarea persoanei printr-un diagnostic greşit sau ambivalent.

BIBLIOGRAFIE

1. Bădescu I. *Neologia*. Cluj Napoca : Ed. Valahia, 2002.
2. Nicolescu B. *Noi, particula şi lumea*. Iaşi : Ed. Polirom, 2002.
3. Mărgineanu N. *Psihologie şi literatură*. Bucureşti : Ed. Dacia, 2002.
4. Prelipceanu D et al. *Tratat de sănătate mintală*. Bucureşti : Ed. Enciclopedia, 2000.
5. Wittgenstein L. *Tractatus logico-phylosophicus*. Bucureşti : Ed. Humanitas, 1991.
6. Foucault M. *Biopolitică şi medicină socială*. Bucureşti : Ed. Idea Design, 2003.
7. Protopopescu V. *Dincolo de seninătate*. Iaşi : Ed. Trei, 2001.
8. Maliţa M. *Zece mii de culturi, o singură civilizaţie*. Bucureşti : Ed. Nemira, 1998.
9. Petru I. *Lupaşco Şt. şi cele trei logici ale sale*. Iaşi : Ed. St. Lupaşco.
10. Moscovici S. *Urmele timpului*. Iaşi : Ed. Polirom, 2002.
11. Foucault M. *Anomalii*. Bucureşti : Ed. Univers, 1999.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ARTICOLE ORIGINALE

^{99m}Tc ISONITRILS BIOPHYSICAL ASPECTS IN PULMONARY TUBERCULOSIS. PART I. *IN VIVO* EVALUATION OF ^{99m}Tc MIBI AND ^{99m}TC TETROFOSMIN BIOPHYSICAL LOCALIZATION MECHANISMS

Cipriana Ştefănescu[1], V. Rusu[1], Daniela Boişteanu[2], Doina Azoicăi[3],
Mihaela Costin[4], Daniela Oleniuc[1], Mihaela Hurjui[1], P. Sattish[1]
University of Medicine and Pharmacy
School of Medicine
[1]Biophysics Nuclear Medicine Department
[2]Pneumology Department
[3]Epidemiology Department
[4]IIT, Romanian Academy Iaşi

IN VIVO EVALUATION OF ^{99m}Tc MIBI AND ^{99m}Tc TETROFOSMIN BIOPHYSICAL LOCALIZATION MECHANISMS (Abstract): The aim of our study was to compare the role of lung perfusion scintigraphy with ^{99m}Tc MIBI and ^{99m}Tc Tetrofosmin (Mw) for the initial diagnostic evaluation of pulmonary tuberculosis-PTB). **Material and method**: Two groups of new PTB diagnosed patients, without treatment, were studied: group I - 41 patients were imaged with ^{99m}Tc MIBI (sex ratio men : women = 17 : 24, mean age 25 years, 26 positive *Mycobacterium Tuberculosis* (MT) smears, 15 negative MT smears), group II - 40 patients were imaged with ^{99m}Tc Mw (sex ratio men : women = 21 : 19; mean age: 32.5 years; 31 positive MT smears, 9 negative MT smears. Both groups received a 7.4 MBq (0.2 mCi)/kg radiotracer i.v. dose. Two anterior planar 3 000000 counts/image on the thorax, one at 15 minutes and the other at 60 minutes after radiotracer administration and a SPECT acquisition were performed. For ^{99m}Tc Mw, three extra images were, in addition, performed, at 5, 90 and 120 minutes, in order to compare its kinetic with the known ^{99m}Tc MIBI kinetic. Clinical, radiological (Rx) and bacteriologic assessments of the patients were also done. **Results**: Qualitatively, radiotracer uptake classification was coded: without uptake (-); low uptake (+); moderate uptake (++); high uptake (+++). Three identical interest regions were drawn: on the pathologic site, on a homolateral normal pulmonary field and on a myocardial field. The quantification has been assessed using three indexes (counts/pixel): I_1 = lesion/normal; I_2 = lesion/heart; I_3 = normal/heart. We have found a significant difference between the mean value of I_1: 1.484, in the case of ^{99m}Tc MIBI versus 1.95 in the case of ^{99m}Tc Mw. The sensibility of the method was 96% for ^{99m}Tc MIBI versus 94% for ^{99m}Tc Mw, the specificity being 86% for ^{99m}Tc MIBI versus 88% for ^{99m}Tc Mw. **Conclusion**: Both radiotracers are useful for the imagistic evaluation of PTB, and can give evidence of new sites, related to radiology. The contrast between pathologic and normal uptake is more evident in ^{99m}Tc Mw images than in ^{99m}Tc MIBI images, how it was demonstrated by the index quantification. The *in vivo* uptake kinetic for ^{99m}Tc Mw seems to be similar with that of ^{99m}Tc MIBI for the first 60 minutes but, at 120 minutes showed delayed washout. This can be useful in the differential diagnosis from other lung disease where the radiotracer kinetic is different. **Key words**: ^{99m}Tc MIBI, ^{99m}Tc TETROFOSMIN, PULMONARY SCINTIGRAPHY, TUBERCULOSIS

^{99m}Tc isonitrils are a class of monocation compounds known to pass the plasmatic and then mitochondrial membrane in relation with the electrochemical gradient, through the Nernst equations, and related with the lipophilicity of the compound (1,2,3). It was demonstrated that accumulate in a range of tissues, especially myocardial and some types of neoplasic tissues (4,5). The cellular efflux of the molecules is realised through a protein, Pgp 70, coded by the MDR gene (6). Some studies (7,8,9) have demonstrated an uptake of ^{99m}Tc MIBI and ^{99m}Tc Tetrofosmin (Mw) in the pulmonary tuberculosis lesions (PTB). Neither the mechanism of this uptake, nor the correlation of its with very concrete aspects of PTB evolution were not elucidated (10,11,12,13).

MATERIAL AND METHOD

1. Patients

Inclusion criteria:

Patients hospitalized at the Pneumology Hospital from Iaşi:

- new cases with PTB diagnostic (clear or suspected)
- positive or negative *Mycobacterium Tuberculosis* (MT) smears in microscopy
- untreated before the scintigraphy
- with evident radiological lesions
- with other laboratory tests: ESR (erythrocyte sedimentation rate), IDR (tuberculin intra-dermo-reaction, at 2 units PPD), smears for MT in microscopy (mo) and culture (c), blood cell count.

Exclusion criteria: Pregnant women.

Patients characteristics:

For all the patients, the following characteristics were observed:

- smoking status (noted S)
- subjective and objective clinical symptoms of the patient
- other associated diseases (contemporary or in antecedents)
- the epidemiologic context of PTB unset.

Age. Sex

Two groups of new PTB diagnosed patients, were studied: group I - 41 patients were imaged with ^{99m}Tc MIBI – these were previously presented (14); group II - 40 patients were imaged with ^{99m}Tc Mw. Sex ratio was women/men = 19/21; mean age: 32,5 years; 31 positive MT smears, 9 negative MT smears. For group II, the classification of the radiological features of the patients is presented in figure 1.

2. Work protocol: Scintigraphic images were obtained before the beginning of the treatment.

3. Administered doses: 7.4 MBq (0.2 mCi)/Kg/patient ^{99m}Tc Mw dose, i.v., intrabrahial.

4. Acquisition device: A Gamma camera Axis-Philips, double head, parallel - high resolution collimator was used, at the Nuclear Medicine Laboratory, "St. Spiridon" Universitary Hospital (Iaşi).

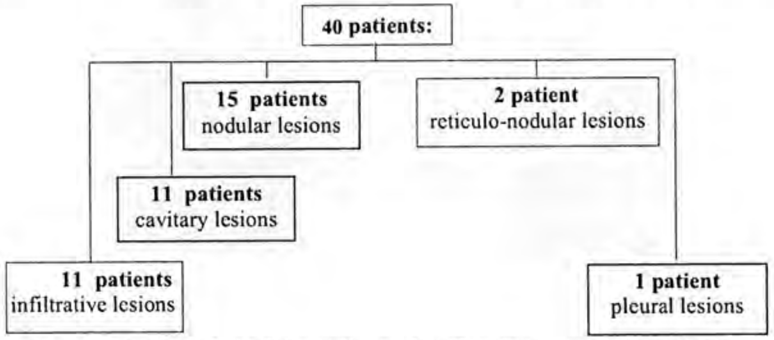

40 patients:
15 patients nodular lesions
2 patient reticulo-nodular lesions
11 patients cavitary lesions
11 patients infiltrative lesions
1 patient pleural lesions

Fig. 1. Classification of the radiographic (Rx) features of the patients

5. Image acquisition protocol: Five anterior and posterior planar images, at 5,15,60,90 and 120 minutes after radiotracer i.v. administration. SPECT acquisition was proposed in case of negative or doubtful planar images.

6. Acquisition parameters:

- static planar images: 128x128 matrix; 3,000 000 counts/ image; ZOOM 1.00.
- SPECT images: 128x128 matrix, step and shoot images, 20 seconds/image, 10° step, 360° rotation.

RESULTS

Image processing:

The obtained scintigraphic images were processed through fuzzy methods, after an previously established protocol (14,15) and analyzed both qualitatively and quantitatively; they were also compared with the correspondent radiological images.

a) Qualitative analysis:

Radiotracer uptake classification was coded like follows:

-	without uptake
+	low uptake
++	moderate uptake
+++	high uptake

b) Quantitative analysis: three identical interest regions (in dimensions and shape) were drawn:

- on the pathologic site = ROI_1 (representing the pathologic uptake)

TABLE I

Established intervals for the 99mTc Tetrofosmin indexes

for $I_{Mw}(1)$:	for $I_{Mw}(2)$:	for $I_{Mw}(3)$:
- if $I_{Mw}(1) < 1$ + if $1 < I_{Mw}(1) < 1.5$ ++ if $1.5 < I_{Mw}(1) < 1.8$ +++ if $1.8 < I_{Mw}(1)$	- if $I_{Mw}(2) < 0.4$ + if $0.4 < I_{Mw}(2) < 0.5$ ++ if $0.5 < I_{Mw}(2) < 0.6$ +++ if $0.6 < I_{Mw}(2)$	normal if $0.3 < I_{Mw}(3) < 0.45$

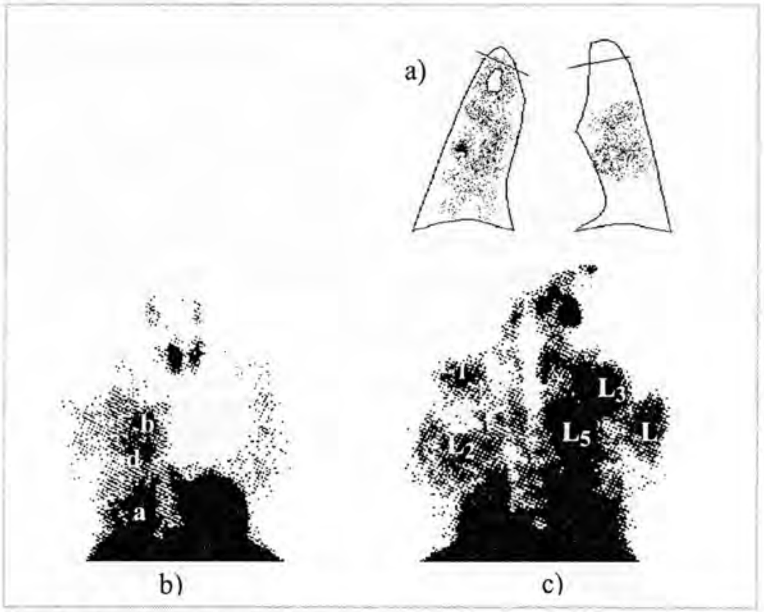


Fig. 2. Patient 11, (m, 32 years). Diagnosis: Infiltrative-cavitary PTB spread to the right, with controlateral nodular disseminations; MT positive in microscopy (BK+)

- on a normal pulmonary field = ROI_2 (representing the normal pulmonary uptake)
- on a myocardial field = ROI_3 (representing the higher radiotracer normal tissue uptake).

The quantification has been assessed using three indexes (counts/pixel):

- $I_1 = I_{Mw}(1)$ = lesion/normal
- $I_2 = I_{Mw}(2)$ = lesion/heart
- $I_3 = I_{Mw}(3)$ = normal/heart (to exclude a pathologic pulmonary increased uptake through vascular pulmonary loading, for example in long period smocking persons).

The calculation was:

- $I_1 = (Dp / Dn)$ and $I_2 = (Dp / Dm)$ for all images,
- Dp = counts/pixel density in the selected area of the pathological tissue, Dn = counts/pixel density in the selected normal tissue, Dm = counts/pixel density in the myocardial tissue (considered with maximum uptake degree).

The correspondence between qualitative classes and indexes values used was established at the same values like the one used in the case of ^{99m}Tc MIBI uptake (4).

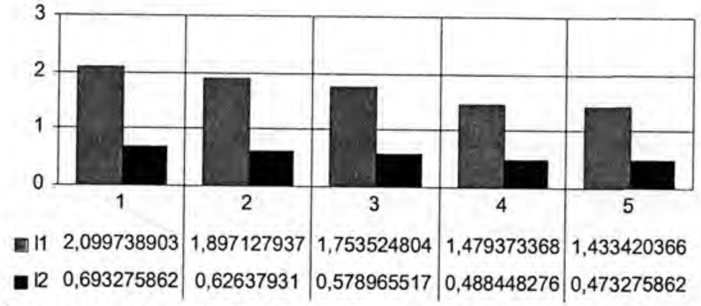
For the ^{99m}Tc Mw images, the uptake of ^{99m}Tc Mw in PTB lesions seems to be greater than that of ^{99m}Tc MIBI since the values of indexes calculated are greater for ^{99m}Tc Mw (the I_1mean for ^{99m}Tc MIBI is *1.484* versus *1.95* in the case of ^{99m}Tc Mw).

The images and indexes calculation is exemplified, for patient 11, in fig. 2.

Diagrammatic representation of the radiological image (a) and two of the scintigraphic images: b) anterior view at 20 min, c) posterior view at 20 min; (the values of the indexes for the lesions is mentioned in figures 3 and 4; in c), L1, I_1 *2.18*, represent an unknown localization (new site).

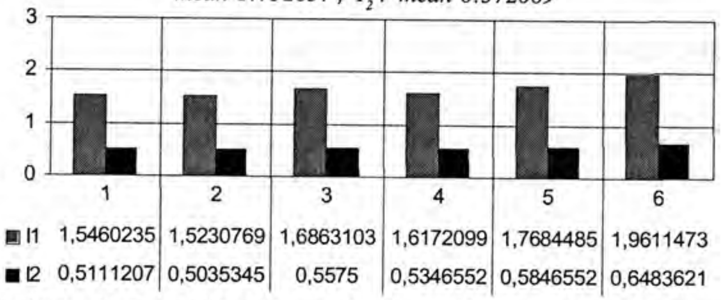
CONCLUSIONS

1. ^{99m}Tc Tetrofosmin lung scintigraphy in PTB evaluation is a noninvasive procedure that is useful:



	1	2	3	4	5
▨ I1	2,099738903	1,897127937	1,753524804	1,479373368	1,433420366
■ I2	0,693275862	0,62637931	0,578965517	0,488448276	0,473275862

Fig. 3. Quantitative evaluation of ^{99m}Tc Mw uptake degree (for the pt. 11) 20‘ anterior view; I_1: *mean 1.732637*; I_2: *mean 0.572069*



	1	2	3	4	5	6
▨ I1	1,5460235	1,5230769	1,6863103	1,6172099	1,7684485	1,9611473
■ I2	0,5111207	0,5035345	0,5575	0,5346552	0,5846552	0,6483621

Fig. 4. Quantitative evaluation of ^{99m}Tc Mw uptake degree (for the pt. 11); 20‘ posterior view; I_1: *mean 1.683703*, – I_2: *0.556638*

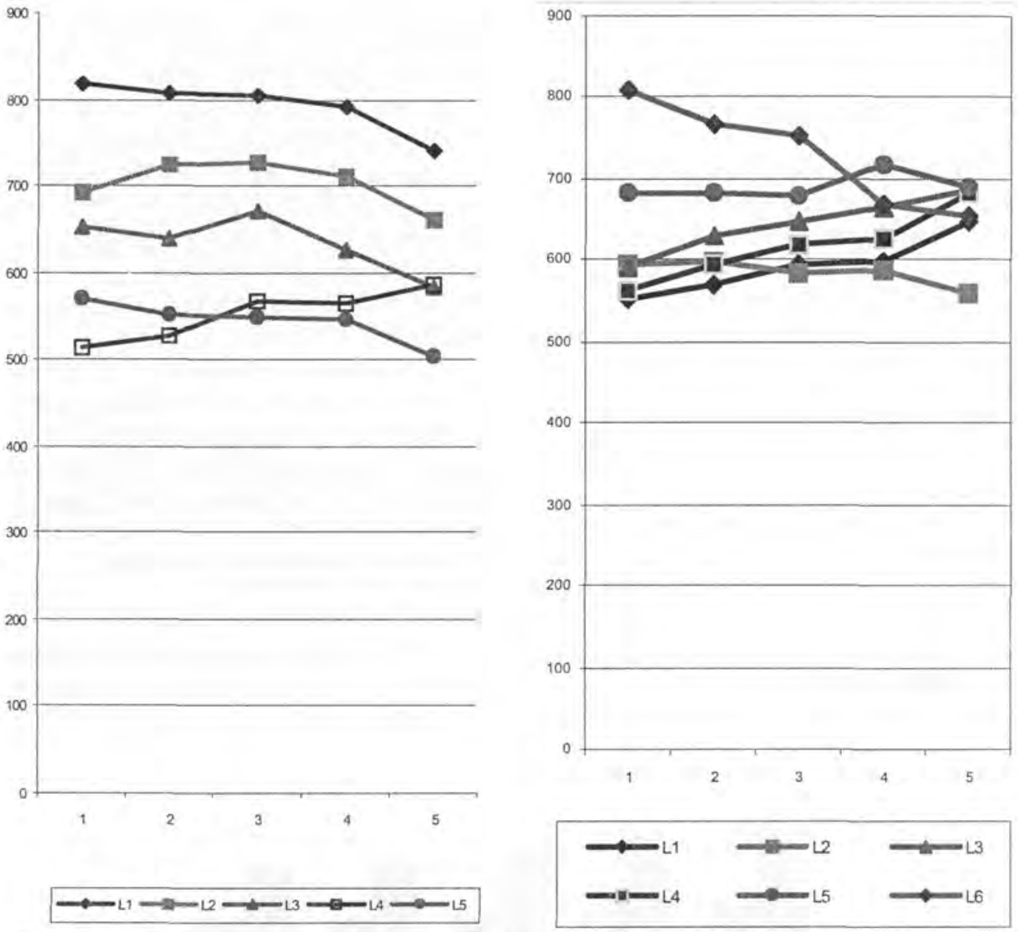


Fig. 5. ^{99m}Tc Mw uptake kinetic of the scintigraphical pathological sites for the 20 min image : a) for the anterior view, b) for the posterior view

- to confirm the PTB diagnosis, both for the MT positive and negative smears (in microscopy) patients ;
- to complete the imagistic diagnostic of PTB, giving evidence of new sites not evident on radiology ;
- for the functional investigation of PTB : active PTB lesions have great ^{99m}Tc Tetrofosmin uptake indexes, at different time interval, possibly related to their predominant component (*Mycobacterium Tuberculosis* presence, or macrophages).

2. In comparison with the preliminary results obtained for the ^{99m}Tc MIBI uptake in PTB we can observe that :

- the sensibility of the method was 96% for ^{99m}Tc MIBI versus 94% for ^{99m}Tc Mw, the specificity being 86% for ^{99m}Tc MIBI versus 88% for ^{99m}Tc Mw ;
- the uptake of ^{99m}Tc Mw in PTB lesions seems to be greater than that of ^{99m}Tc MIBI : the $I_f$mean for ^{99m}Tc MIBI is *1.484* versus *1.95* in the case of ^{99m}Tc Mw ;
- the contrast between pathologic uptake and normal uptake is more evident in tetrofosmin images than in ^{99m}Tc MIBI images ;
- the uptake kinetic for tetrofosmin (influx and efflux from the lesion) seems to differ in relation with the ^{99m}Tc MIBI kinetic.

3. Some results show that in some cases of pneumonia it is possible to find false positive images, probably explained through the radiotracer accumulation ; however, these images are correlated with a very different kinetic (more intense in the firs five minutes with quiqkly washout after this interval of time.

Acknowledgements

This work was supported by the International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria, research project : ^{99m}Tc isonitrils usefulness in pulmonary tuberculosis by *in vivo* (scintigraphic) and *in vitro* studies (Research Contract no. 302-ROM-11442).

REFERENCES

1. Maublant J. ^{99m} Tc MIBI. In Comet M, Vidal M editors. *Radiopharmaceutiques. Chemie des radiotraceus et applications biologiques*. Grenoble : Presses Universitaires de Grenoble, 1998, 467-478.
2. Piwnica-Worms D, Holman LB et al. Noncardiac applications of hexakis - (alkyl isonitrile) Technetium-99m complexes. *J Nucl Med* 1990 ; 31 : 1166.
3. Takekawa H, Tokaoka K, Tsukamoto E et al. Visualization of lung cancer with 99mTc-tetrofosmin imaging : a comparison with 201T1. *Nucl Med Commun* 1997 ; 18 : 341-345.
4. Ştefănescu C, Moins N, Clayet F, Mouchoniere M, Younes A, Meignan M, Maublant J, Veyre A. Etude *in vitro* de la fixation du tetrofosmin ^{99m}Tc sur des lignéees tumorales et cellules cardiaques en culture. *XXXIV ème Colloque de Médecine Nucléaire de langue français*, Monaco, 1995.
5. Ştefănescu C, Rusu V, Maublant J. Studiul *in vitro* pe linii celulare normale şi neoplazice al captarii ^{99m}Tc sestaMIBI. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iaşi* 1995 ; 99 (1) : 116-123.
6. Herman LW, Rao V et al. Imaging and modulation of multidrug resistance P-glycoprotein (Pgp) transport function with novel hexakis (arylisonitrile) Tc complexes. *J Nucl Med* 1994 ; 35 : 19P.
7. Onsel C, Kerim S et al, Technetium-99m MIBI Scintigraphy in Pulmonary Tuberculosis. *J Nucl Med* 1996 ; 37 (2) : 233-239.
8. Matsunari I, Kinuya S, Nishikawa T et al. Technetium-99m tetrofosmin uptake in lung cancer : comparison with thallium-201. *Ann Nucl Med* 1996 ; 10 : 143-145.
9. Degirmenci B, Kilinc O, Cirak KA et al, Technetium-99m tetrofosmin scintigraphy in pulmonary tuberculosis, *J Nucl Med* 1998 ; 39 (7) : 2116-2120.
10. Basoglu T, Bernay I, Coskun C et al. Pulmonary Tc-99m tetrofosmin imaging : clinical experience with detecting malignant lesions and monitoring response to therapy. *Clin Nucl Med* 1998 ; 23 : 753-757.
11. Basoglu T, Sahin M, Coskun C et al. Technetium-99m tetrofosmin uptake in malignant lung tumours. *Eur J Nucl Med* 1995 ; 22 : 687-689.
12. Atasever T, Gökcora N, Vural G et al. Evaluation of malignant and benign lung lesions with ^{99m}Tc tetrofosmin. *Nucl Med Commun* 1996 ; 17 : 577-582.
13. Arbab AS, Koizumi K, Toyama K et al. Detection of lung and chest tumours using ^{99m}Tc tetrofosmin : comparison with ^{201}Tl. *Nucl Med Commun* 1998 ; 19 : 657-663.
14. Ştefănescu C, Boişteanu D, Rusu V, Azoicăi D. ^{99m}Tc MIBI for the scintigraphic evaluation of pulmonary tuberculosis. *Rom J Physiol* 2004 ; 41 (3-4) : 197-205.
15. Ştefănescu C, Enache L, Boişteanu D, Costin M, Zbancioc M, Rusu V. Technetium-99m tetrofosmin images processed through fuzzy methods for the evaluation of pulmonary tuberculosis. *Proceedings of the International Radiology Congress Montreal* ; 25-29 June 2004, 73.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

MARKERI MOLECULARI VASCULARI ÎN DETERMINISMUL INTERVALULUI LIBER DE BOALĂ A CANCERULUI MAMAR

Dorina Hopulele[1], F. Zugun-Eloae[2], Graziella Laurette Cozma[3], E. Carasevici[2]
Spitalul Clinic Universitar "Sf. Spiridon" Iaşi
1 Ambulatorul de Oncologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Imunologie
3 Institutul de Sănătate Publică Iaşi

VASCULAR MOLECULAR MARKERS FOR DETERMINATION OF DISEASE FREE SURVIVAL (DFS) OF MAMAR CANCER (Abstract): The heterogeneity of the evolution of breast cancer complicates patient management. The use of vascular markers as prognostic factors is a new and promising tool in medical oncology. Research data of the current decade demonstrate that angiogenesis plays substantial role in growth and spread of malignant tumor. At present, immunohistochemical determination of intratumoral microvascular density represents one of the more promising new prognostic indicators in breast cancer that needs to be further investigated to identify and standardize the method of choice to be tested in prospective clinical studies. Consequently markers of angiogenic activity have receiving increasing attention. By analyzing the evolution of 209 cases of breast cancer enroled in a prospective study reaching the 5th year of follow up, we provide herein data supporting that Factor VIII and CD34 could be reliable markers for prognosis of DFS. Tumors with lower expression of Factor VIII and CD34 have a better prognostic and lower potential metastatic. The Factor VIII comparative with CD34 reprezent a more faithful prognostic marker. Angiogenesis markers have also become a putative terapeutic target. **Key words**: MOLECULAR MARKERS, ANGIOGENESIS, PROGNOSTIC VALUE

Utilizarea markerilor moleculari în stabilirea conduitei terapeutice şi urmărirea pacienţilor cu cancer mamar constituie o conduită curentă şi extrem de benefică în oncologia medicală. Comportamentul agresiv al unei tumori este indicat de factorii de prognostic iar răspunsul la tratament de factorii predictivi.

Caracteristicile patologice ale celulei tumorale şi prezenţa unor receptori specifici pot să servească la diferenţierea tratamentelor şi realizarea unor terapii cât mai specifice tipului de celulă tumorală. Studiile clasice şi recente au arătat că angiogeneza joacă un rol substanţial ţin creşterea şi diseminarea tumorilor maligne, în consecinţă markerii de activitate angiogenică au fost tot mai mult studiaţi (1,2).

Determinarea vascularizaţiei intra-tumorale (IMD) se confruntă în permanenţă cu identificarea unui marker specific a vaselor de neoformaţie şi a componentelor vasculare tumorale. Metodologia clasică pentru evaluarea densităţii vasculare a cancerului mamar îi aparţine lui Weidner -1991 şi a fost preluată, cu modificări minore, de majoritatea autorilor. Paşii metodei Weidner includ: utilizarea markerilor panendoteliali - Factorul VIII - prin legarea antigenului, antigenele monoclonale antiCD31 sau anti-CD34 ; identificarea unei singure arii hipervascularizate - de referinţă ("hotspor"). Markerii panendoteliali nu disting vasele sangvine de cele limfatice şi se încearcă căutarea unui marker cu specificitate mai mare (3,4).

Scopul acestor studii este identificarea acelui subgrup de paciente cu risc crescut de recurenţă şi evoluţie agresivă a bolii pentru aplicarea unui tratament cât mai agresiv dar şi echilibrarea balanţei risc beneficiu când factorii de prognostic sunt favorabili.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul retrospectiv a fost realizat pe un lot de 209 paciente cu neoplasm mamar tratate în Clinica Oncologie Chimioterapie a Spitalului Clinic Universitar "Sf. Spiridon" Iaşi în perioada 1998-2005.

Criterii de includere

1. Toate pacientele au fost diagnosticate cu neoplasm mamar şi au fost confirmate prin examen anatomo-patologic.
2. Toate neoplasmele se aflau în stadiu incipient sau local avansat şi au beneficiat de intervenţie chirurgicală.
3. S-a realizat examenul anatomo-patologic clasic şi analiza imuno-histochimică pe blocurile tumorale la parafină.
4. Au fost analizaţi atât markerii moleculari clasici: grading-ul tumoral G, scorurile de agresivitate: Elaston & Ellis şi Scarf Bloom-Richardson, receptorul estrogenic (RE), receptorul progesteronic (RPg), proteina Her-2neu, cât şi noi markeri ai angiogenezei tumorale: Factorul VIII panendotelial şi antigenul-CD34.
5. Tratamentul tuturor pacientelor a avut intenţie curativă şi a inclus toate modalităţile terapeutice: intervenţie chirurgicală (mastectomie radicală Patey şi Madden, intervenţie conservatoare şi mastectomie atipică), chimioterapie (neoadjuvantă şi/sau adjuvantă), radioterapie (neoadjuvantă şi/sau adjuvantă), hormonoterapie. Alegerea tratamentului a avut la bază recomandările ESMO (European Society of Medical Oncology) în funcţie de factorii prognostici clinici şi moleculari.

Criterii de excludere

Au fost excluse din studiu pacientele diagnosticate cu boală metastatică la momentul intervenţiei sau în perioada imediat următoare (3 luni).

Metoda

Metoda de laborator pentru determinarea markerilor moleculari a fost metoda imuno-histochimică. Imuno-histochimia permite identificarea substraturilor proteice în ţesuturi pe baza reacţiei antigen-anticorp, care se poate vizualiza microscopic prin încorporarea unei substanţe potrivite. Metoda se aplică în mod curent pe secţiuni preparate pentru examinarea în microscopia optică.

Analiza statistică a utilizat programul EPI INFO 6 şi SPSS-10 pentru calcularea curbei de supravieţuire prin metoda Kaplan Mayer. Evaluarea pragului de semnificaţie a diferenţelor a fost făcută după testele Wilcox şi Log Rank cu interpretarea standard a semnificaţiei statistice pentru $p < 0,05$.

REZULTATE

Din datele generale privind lotul de studiu se remarcă următoarele caracteristici:

- vârsta medie a fost 53 de ani;
- statusul fiziologic predominant postmenopauză - 131 de paciente, faţă de premenopauză - 77 de paciente;
- stadiul I - 27 de paciente, stadiul II (A şi B) - 103 paciente, în stadiul III (A, B şi C) - 73 paciente şi un singur carcinom *in situ*;
- ca tip histologic a predominat carcinomul ductal - 139 paciente, urmat de carcinoamele mixte - 48 paciente, carcinoame lobulare - 16 paciente şi 5 paciente cu carcinom medular (tab. I).

Au fost analizaţi markerii corelaţi cu angiogeneza respectând paşii metodei Weidner pentru evaluarea microdensităţii micro-

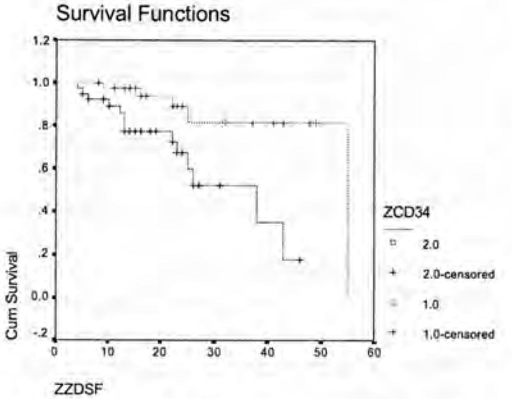
TABELUL I
Caracteristicile lotului

Caracteristici	Cazuri	Procente
Lot	209	
Vârsta medie – 53 ani		
Premenopauza	77	37%
Postmenopauza	131	63%
Stadiul *in situ*	1	0,5%
Stadiul I	27	13,2%
Stadiul II A	60	29,4%
Stadiul II B	43	21,1%
Stadiul III A	40	19,6%
Stadiul III B	26	12,7%
Stadiul III C	7	3,4%
Carcinom ductal	139	67,5%
Carcinom lobular	16	7,7%
Carcinom medular	5	4,5%
Carcinoame mixte	48	21,3%

vasculare intratumorale. Factorul VIII a fost analizat pe un subgrup de 54 paciente. Antigenele monoclonale CD34 au fost analizate pe un sublot de 78 paciente, iar scorurile au fost interpretate astfel :

- Vascularizație redusă - scor 1+
- Vascularizație medie - scor 2 +
- Vascularizație intensă - scor 3 +

Pentru efectuarea analizei s-au grupat cele 3 scoruri în două grupe majore incluzând în grupa 1 vascularizația redusă și în grupa 2 vascularizația medie și intensă.

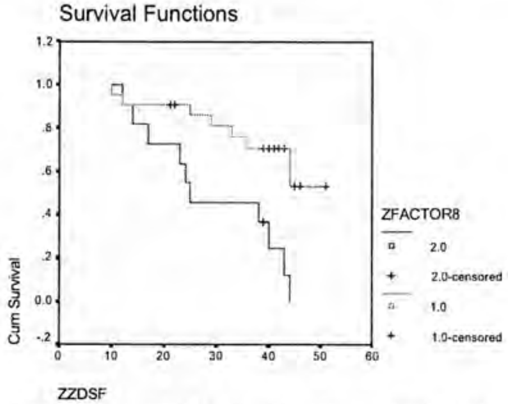


Log Rank - p=0.0159 Wilcoxon - p=0.078

Fig. 1. Curba intervalului liber de boală (DFS) pentru CD 34

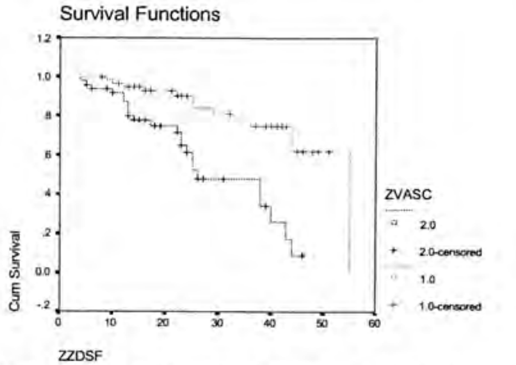
Analiza statistică a demonstrat că pacientele cu tumori mamare în care vascularizația este redusă au un interval liber de boală mai crescut față de cele cu vascularizație tumorală crescută. Pentru antigenul CD34, curba Kaplan Mayer arată că intervalul liber de boală este mai crescut pentru pacientele cu CD34 slab exprimat cu diferență semnificativ statistic pentru testul Log Rank (p=0,01). Pentru testul Wilcoxon se păstrează distanța dintre curbe iar p-ul nu are semnificație statistică (p=0,07) (fig. 1).

Pentru Factorul VIII curba Kaplan Mayer arată că intervalul liber de boală (DFS) este mai mare pentru pacientele din grupa 1 cu vascularizație redusă, comparativ cu grupa 2. Pentru ambele teste Wilcoxon (p=0,008) și Log Rank (p=0,001) curbele se distanțează rezultând o diferență semnificativă statistic (fig. 2).



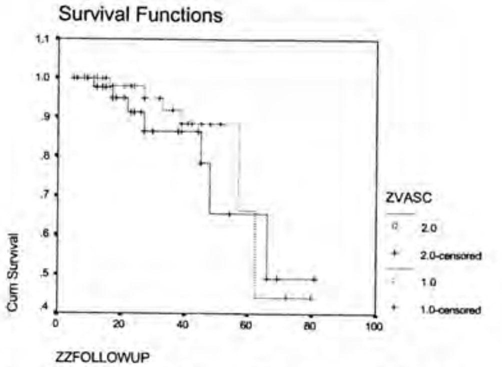
Log Rank - p=0.0016 Wilcoxon - p=0.0089

Fig. 2. Curba intervalului liber de boală (DFS) pentru Factorul VIII



Log Rank - p=0.4062 Wilcoxon - p=0.2224

Fig. 3. Curba intervalului liber de boală (DFS) și supraviețuirii generale (OS) pentru densitatea vasculară totală pentru CD34



Log Rank - p=0.0 Wilcoxon - p=0.0006

Fig. 4. Curba intervalului liber de boală (DFS) și supraviețuirii generale (OS) pentru densitatea vasculară totală (Factorul VIII)

În final a fost realizată analiza combinată pentru cei 2 markeri definind densitatea microvasculară intratumorală (IMD) cu 2 grupe definite astfel: IMD redus - (FactVIII=1+ și CD34=1+) și IMD crescut (FactVIII=2+, 3+ și CD34=2+, 3+). Rezultatele au arătat că pentru intervalul liber de boală curbele se distanțează pentru cele 2 loturi menționate, pacientele încadrate în grupa 1 cu o densitate vasculară redusă au avut un interval liber de boală mai crescut față de cele din grupa 2, cu un p semnificativ statistic (p=0,0006) (fig. 3).

Analiza curbelor de supraviețuire generală (OS) prin metoda Kaplan Mayer nu evidențiază diferențe semnificative statistic pentru subgrupele studiate (p=0,22) (fig. 4).

DISCUȚII

În ultimii ani cercetările au fost focalizate pe identificarea acelor factori legați de tumoră cât și de gazdă care pot cu acuratețe să realizeze un tablou al evoluției cancerului mamar pentru fiecare pacientă individual.

Întrucât un marker ideal nu există sunt permanent studiate grupe de markeri în care sunt identificate variabile pentru fiecare caz realizând încadrarea pacientului într-o anumită grupă de risc (5,6).

Metaanaliza a 46 de studii care au cercetat impactul densității vasculare a tumorilor mamare maligne au concluzionat că IMD reprezintă un factor prognostic evidențiind nivelul de proliferare și invazie tumorală. În aceste studii au fost incluse 7345 de cancere mamare care au fost testate imuno-histochimic pentru determinarea IMD și au fost urmărite de la 2 la 16 ani (7).

IMD poate fi considerat un marker independent al proliferării și invaziei a cărui expresie nu a putut fi corelată cu alți markeri biologici studiați.

Cu toate criticile aduse studiilor de densitate vasculară aplicabilitatea practică a acestora a apărut odată cu utilizarea inhibitorilor de angiogeneză care reduc regresia cancerului mamar *in vivo* (2,8).

În prezent determinările imuno-histochimice ale IMD-ului și a concentrației vasculare a VEGF reprezină indicatori prognostici și predictivi ai tratamentelor cu anticorpi monoclonali țintiți antiangiogenetic (9,10).

CONCLUZII

1. Evaluarea Factorului VIII și CD34 reprezintă o conduită curentă în testarea imuno-histochimică a tumorilor mamare.

2. În studiul prezentat Factorul VIII s-a dovedit a fi un marker prognostic mai fiabil decât CD34 pentru urmărirea cancerului mamar.

3. În oncologia medicală se încearcă impunerea unei noi viziuni asupra abordării cazurilor de cancer mamar în sensul trecerii de la tratamentele globale standardizate la tratamentele individualizate.

4. Markerii moleculari de agresivitate

tumorală reprezintă reperul după care se încearcă personalizarea tratamentelor. Între aceştia, vascularizaţia intratumorală ocupă un loc primordial.

Menţiuni: Datele din acest material au fost parţial obţinute în cadrul grantului de cercetare CNCSIS Nr. 42 / 2005.

BIBLIOGRAFIE

1. Ellis LM, Fidler IJ. Angiogenesis and metastasis. *Eur J Cancer* 1996 ; 32A : 2451-2460.
2. Winer E.P, Piccart-Gebhart MJ, Rugo SH. *Management of Breast Cancer*. ASCO Educational Book 2006, 3-62.
3. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1-8.
4. Williams CS, Leek RD, Robson AM, Banerji S, Prevo R, Harris AL, Jackson DG. Absence of lymphangiogenesis and intratumoral lymph vessels in human metastatic breast cancer. *J Pathol* 2003 ; 200 : 195-206.
5. Radvin PM. *Prognostic Factors in Breast Cancer*. ASCO Educational Book 1997, 217-277.
6. McBain CA, Young EA, Swindell R. Local recurence of breast cancer following surgery and radiotherapy : incidence and outcome. *Clin Oncol* (R Coll Radiol) 2003 ; 15 : 25-31.
7. Pasqualini JR editor. *Breast Cancer Prognosis, Treatment and Prevention*. Taylor & Francis, 2002.
8. Gasparini G. Clinical significance of determination of surrogate markers of angiogenesis in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001 ; 37 (2) : 97-114.
9. Volpi A, De Paola F, Nanni O. Prognostic significance of biologic markers in node- negative breast cancer patients : a prospective study. *Breast Cancer Res Treat* 2000 ; 63 : 181-192.
10. Dickson RB, Lippman ME. Autocrine and paracrine growth factors in the normal and neoplastic breast. In : Harris JR editor. *Diseases of the Breast*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 471-488.

NOUTĂŢI

ROLUL CONDROMODULIN-I ÎN MENŢINEREA FUNCŢIONALITĂŢII VALVULARE NORMALE

Un grup de cercetători a studiat mecanismele implicate în modificarea vascularizaţiei valvelor cardiace în afectările valvulare severe. Condromodulin-I, un factor antiangiogenic izolat din cartilagii, este abundent exprimat la nivelul valvelor cardiace. Blocarea genică a expresiei chondromodulin-I la şoareci este urmată de creşterea expresiei factorului de creştere VEGF-A, apariţia angiogenezei, a depunerilor lipidice şi a calcificărilor valvelor cardiace. Echocardiografia a arătat îngroşarea valvelor aortice, apariţia calcificărilor şi curgere turbulentă, indicând modificări precoce aortice. Autorii au arătat că celulele interstiţiale valvulare secretă factori ce blochează angiogeneza şi induc apoptoza celulelor endoteliale ; aceste efecte au fost parţial inhibate de blocarea expresiei chondromodulin-I. Studiile efectuate la om arată că în afectările valvulare severe, incluzând cazurile associate endocarditelor infecţioase, afectărilor cadiace reumatismale şi aterosclerotice, există o asociere zonală a reducerii expresiei chondromodulin-I cu creşterea expresiei VEGF-A, apariţia neovascularizaţiei şi a calcificărilor. Aceste date subliniază rolul condromodulin-I în menţierea funcţionalităţii valvulare normale prin prevenirea angiogenezei patologice (Yoshioka M, Yuasa S, Matsumura K et al. Chondromodulin-I maintains cardiac valvular function by preventing angiogenesis. *Nature Medicine* 2006 ; 12 : 1151-1159).

Beatrice Mihaela Gurzu

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE **ARTICOLE ORIGINALE**

EXTRACTUL DE FUM DE ŢIGARĂ INDUCE DISFUNCŢIE ENDOTELIALĂ ÎN ARTERELE PULMONARE IZOLATE DE IEPURE PRINTR-UN MECANISM OXIDATIV

O. Fira-Mladinescu[1], Ş. Mihăicuţă[2], Lavinia Noveanu[3], Corneluţa Fira-Mlădinescu[1], Danina Muntean[1], V. Tudorache[2], Georgeta Mihalaş[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "V. Babeş" Timişoara
Facultatea de Medicină
1 Centrul de Studii în Medicina Preventivă
2 Disciplina de Pneumoftiziologie
3 Disciplina de Fiziologie

CIGARETTE SMOKE EXTRACT INDUCES ENDOTHELIUM DYSFUNCTION IN ISOLATED RABBIT PULMONARY ARTERIES VIA AN OXIDATIVE MECHANISM (Abstract) : In early stages of COPD, lacking hypoxemia, pulmonary arteries yet show endothelial abnormalities. This vascular impairment could be assigned to noxious effects of some cigarette smoke components. The aim of the present study was to investigate the effect of cigarette smoke extract (CSE) on endothelial vasomotor function in isolated rabbit pulmonary arteries in the presence or absence of a natural antioxidant with superoxide dismutase activity (SODn). After incubation of vascular rings with CSE (5% in organ bath) vascular responses to acetylcholine (endothelial-dependent vasodilator agent) and sodium nitroprusside (endothelial-independent vasodilator agent) were evaluated. Our results showed the impairment of endothelial dependent vasodilation (maximal relaxation expressed as % was 28.32 ± 10.15 vs. 46.36 ± 8.04 in the group coincubated with SODn, p < 0.01) while endothelial independent relaxation was preserved (maximal response expressed as % was 95.04 ± 7.40 vs. 97.54 ± 4.58 in the group coincubated with natural antioxidant, p=NS). In conclusion, the hydrosoluble components of CSE induced endothelial vasomotor function impairment, most probable, via an oxidative mechanism. **Key words**: TOBACCO SMOKE, PULMONARY ENDOTHELIUM, ANTIOXIDANTS

În ultimii ani, o serie de descoperiri moleculare, histologice şi funcţionale au determinat apariţia unor noi concepte patogenice privitoare la hipertensiunea pulmonară din bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC), care pot deschide noi perspective terapeutice ale bolii (1,2). În stadiile avansate, remodelarea vasculară pulmonară alături de vasoconstricţia pulmonară, induse de hipoxie, constituie factorii responsabili de producerea hipertensiunii pulmonare (2). Totuşi, studii recente au demonstrat că arterele pulmonare prezintă anomalii structurale (3) şi disfuncţie endotelială (4,5) şi în stadiile iniţiale ale BPOC, când hipoxemia nu este prezentă în mod uzual, iar aceasta ar putea constitui evenimentul iniţial al evoluţiei naturale a hipertensiunii pulmonare din această boală (6). Mecanismele potenţiale ale alterărilor vasculare pulmonare din aceste stadii precoce ale bolii includ efectul unor componente ale fumului de ţigară şi al modificărilor inflamatorii prezente la aceşti pacienţi (2). Totuşi, componentele fumului de ţigară responsabile de lezarea endoteliului vascular, precum şi mecanismele prin care ele îşi exercită efectul toxic direct încă nu sunt pe deplin elucidate nici măcar pentru circulaţia sistemică (7). O serie de date recente au dovedit că la fumătorii cronici cel mai probabil mecanism de inducere a disfunţiei endoteliale sistemice este stressul oxidativ crescut (8).

Pornind de la aceste premise studiul nostru şi-a propus ca obiectiv investigarea pe preparat izolat de inel de arteră pulmonară de iepure a efectului componentelor hidrosolubile ale fumului de ţigară asupra funcţiei vasomotorii a endoteliului, în prezenţa sau absenţa unui antioxidant natural, şi anume suc de orz verde (SOD natural), cu proprietăţi de tip superoxid dismutazice (150 ui/ml) şi peroxidazice (15.000 ui/ml).

MATERIAL ŞI METODĂ

Prepararea extractului de fum de ţigară

Extractul de fum de ţigară (EFŢ) a fost preparat printr-o adaptarea a unei metode deja descrise în literatură (9). Pe scurt, fumul de la o ţigară cu filtru a fost barbotat, cu ajutorul unei instalaţii de vid, printr-o soluţie tampon fosfat (STF) preîncălzită la 37°C. Au fost folosite două ţigări la 15 ml de STF, fiecare ţigară fiind fumată în 5 minute. Soluţia de EFŢ a fost utilizată imediat după prepararea sa.

Obţinerea inelelor vasculare

Experimentele au fost efectuate pe segmente de arteră pulmonară prelevate de la un lot de 16 iepuri rasa New Zealand de sex masculin. Imediat după sacrificarea animalelor, artera pulmonară principală cu ramurile sale a fost disecată şi plasată în soluţie rece Krebs-Henseleit modificată (compoziţie: NaCl 118 mmol/l; $NaHCO_3$ 25 mmol/l; KCl 4,7 mmol/l; $CaCl_2$ 1,6 mmol/l; KH_2PO_4 mmol/l; $MgSO_4$ 1,2 mmol/l; glucoză 11,1 mmol/l). Ramurile dreaptă şi stângă ale arterei pulmonare principale au fost curăţate de grăsime şi ţesutul conjunctiv de legătură, cu mare atenţie pentru a nu leza suprafaţa internă a vasului, şi secţionate în inele de 2-3 mm lăţime (fig. 1a).

Inelele obţinute au fost suspendate, cu ajutorul unui sistem de prindere adecvat (fig. 1b), în două băi de organ de 20 ml ale unei instalaţii tip Schuler (Hugo-Sachs Elektronik, Germania), umplute cu soluţie tampon Krebs-Henseleit termostatată la 37°C şi aerată cu amestec carbogen (95% O_2 şi 5% CO_2). Dispozitivul de prindere a fost conectat la un traductor de forţă K-30, model 351 (Hugo-Sachs Elektronik, Germania), care a permis măsurarea forţei generate de preparatul vascular în cursul contracţiei izometrice.

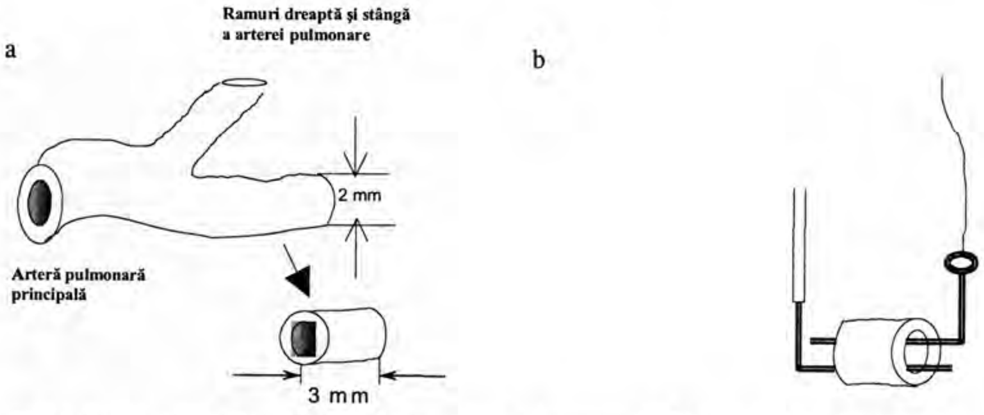

a
Ramuri dreaptă şi stângă a arterei pulmonare
2 mm
Arteră pulmonară principală
3 mm
b

Fig. 1. a. Schema de disecţie a inelelor vasculare pulmonare ; b. Dispozitivul de prindere al preparatului vascular în baia de organ

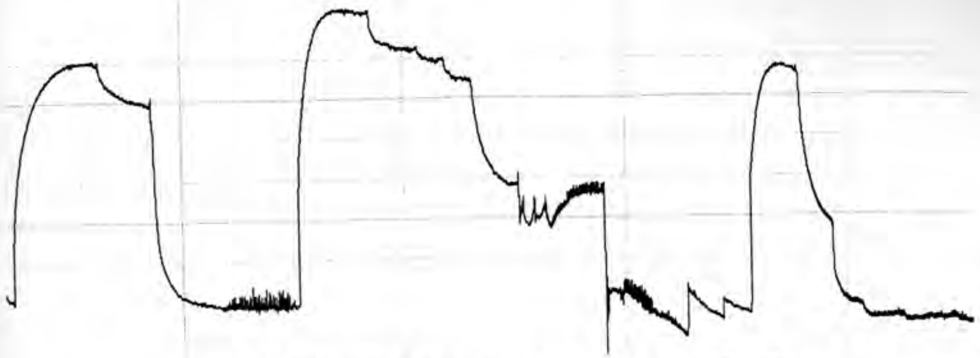


Fig. 2. Grafic de lucru stocat în memoria calculatorului

Rezultatele de reactivitate vasculare au fost amplificate şi ulterior achiziţionate digital cu ajutorul unei plăci cu 32 de canale de tip Axon Digidata 1200 B (Axon Instruments Inc, SUA) şi stocate în memoria unui calculator (fig. 2) cu ajutorul unui program soft dedicat Axoscope ver. 9.0.1.29 (Axon Instruments Inc, SUA). De asemenea, ele au fost şi redate grafic cu ajutorul unui inscriptor Graphtec WR-3310 (Hugo Sachs Elektronik, Germania), folosind următorii parametrii: unei forţe de 1cN i-au corespuns 10 mm pe verticală, iar viteza de derulare a hârtiei a fost de 1 mm/min.

Preparatele vasculare au fost echilibrate timp de 60 de minute la o tensiune de 1,75 cN, cu înlocuirea soluţiei tampon din baie la fiecare 20 de minute. După această perioadă de echilibrare, a fost testată viabilitatea preparatului muscular neted prin obţinerea a 2 răspunsuri contractile similare induse de KCl 70 mmol/l, precum şi viabilitatea endoteliului printr-un răspuns vasodilatator la acetilcolină (Ach 10^{-5} M) mai mare de 15% din tensiunea generată de KCl. Au fost alese pentru studiu doar acele inele care au prezentat endoteliu funcţional.

Protocol experimental

Înaintea fazei de testare, inelele au fost incubate timp de 1 oră cu:

- 50 µl EFŢ/ml soluţie Krebs, la lotul EFT 5% (n = 8);
- 50 µl EFŢ + 50 µl SOD natural/ml soluţie Krebs, la lotul EFT 5% + SODn (n = 8);
- 50 µl SOD natural/ml soluţie Krebs, la lotul SODn (n = 8);
- 50 µl STF /ml soluţie Krebs, la lotul de control (n = 8).

Apoi preparatele vasculare au fost spălate repetat, iar în băile de organ a fost adăugat indomentacin (10^{-5} M), care a fost lăsat tot timpul experimentului, pentru a elimina influenţa asupra tonusului vascular a produşilor derivaţi din acidul arahidonic pe calea ciclooxigenazei.

În cursul fazei de testare, pentru a aprecia relaxarea endotelial-dependentă, toate inelele au fost precontractate cu norepinefrină (NE; 10^{-5} M) şi a fost urmărit răspunsul vasodilatator la doze cumulative de ACh (de la 10^{-9} M până la 10^{-4} M). După această primă testare, băile au fost spălate de trei ori cu soluţie Krebs proaspătă, iar preparatele au fost lăsate să se stabilizeze până când tensiunea din inele a revenit la nivelul de repaus. În final, pentru a examina relaxarea endotelial-independentă, a fost urmărită vasodilataţia indusă de doze cumulative de nitroprusiat de sodiu (de la 10^{-9} M până la 10^{-4} M), în prezenţa indometacinului, pe preparatele precontractate cu NE. Substanţele de lucru folosite au fost toate reactivi puri procuraţi de la Sigma Chemicals Co.

Pentru a putea compare răspunsul vasodilatator al preparatelor vasculare, gradul de reducere a tonusului vascular indus de dozele cumulative de agenţi vasorelaxanţi a fost exprimat procentual din valoarea tensiunii dezvoltate de muşchiul neted vascular în cursul precontracţiei cu NE.

$$\%\,\text{relaxare} = \frac{\text{tensiunea indusa de precontractia cu NE} - \text{tensiunea dupa relaxare}}{\text{tensiunea indusa de precontractia cu NE} - \text{tensiunea de repaus}} \times 100$$

Răspunsul maximal a fost definit ca cea mai mare reducere a tonusului vascular ca răspuns la agenţii vasodilatatori. În scopul aprecierii globale a răspunsului vasodilatator indus de diferite concentraţii a substanţelor relaxante endotelial-dependente sau endotelial-independente, au fost calculaţi următorii parametrii : (i) concentraţia necesară atingerii a 50% din relaxarea maximă (EC_{50}) şi panta curbei doză-răspuns, folosind ecuaţia lui Hill cu patru parametrii ; (ii) aria de sub curba doză-răspuns, utilizând ecuaţia lui Simponson de integrare numerică.

Analiza statistică

Prelucrarea statistică şi reprezentarea grafică s-au făcut folosind programele soft Excel Microsoft Office 2003 (Microsoft Corporation) şi GraphPad Prism 4 (GraphPad Software, SUA) . Toate datele au fost exprimate ca medie ± deviaţie standard, obţinute din valorile de la n inele diferite. Comparaţia statistică a mediilor a fost făcută utilizând analiza varianţei (ANOVA), urmată de testul t Student când a fost cazul. Diferenţele au fost considerate ca semnificative statistic pentru un $p < 0,05$.

REZULTATE

Rezultatele testării vasomotorii a inelelor de arteră pulmonară de iepure la loturile studiate sunt prezentate în tabelul I.

Deşi răspunsul vasoconstrictor la doza de 10^{-5}M NE în baia de organ este cel mai mare la preparatele vasculare incubate cu EFŢ 5% (6,89 ± 1,39 cN), el nu este diferit semnificativ statistic faţă de celelalte loturi.

Privitor la răspunsul vasodilatator putem spune că cel endotelial-dependent indus de ACh a fost atenuat în cazul incubării cu EFŢ, lucru care dispare prin coincubarea cu SOD-ul natural (fig. 3). Chiar dacă diferenţa este semnificată statistic doar pentru relaxarea maximă, totuşi putem aprecia că există o *tendinţă* de diminuare globală a răspunsului endotelial-dependent demonstrată de reducerea răspunsului observată la toate concentraţiile de folosite de ACh, precum şi de valoarea la limita semnificaţiei

TABELUL I

Datele de reactivitate vasculară a inelelor de arteră pulmonară de iepure

	Lot EFT 5% (n = 8)	**Lot EFT 5% + SODn (n = 8)**	**Lot SODn (n = 8)**	**Lot Control (n = 8)**	**P**
Contracţia indusă de NE (cN)	6,89 ± 1,39	5,71 ± 1,58	6,37 ± 1,24	6,80 ± 1,87	0,41
Relaxarea maximă (%)					
Ach	28,32†‡ ± 10,15	46,36 ± 8,04	41,17 ± 10,35	45,13 ± 8,31	0,002
NPS	95,04 ± 7,40	97,54 ± 4,58	94,53 ± 5,85	97,37 ± 8,35	0,73
EC_{50} (-log[M])					
Ach	7,26 ± 1,77	7,21 ± 1,20	7,54 ± 0,81	7,29 ± 1,18	0,90
NPS	8,80 ± 0,34	8,83 ± 0,33	8,58 ± 0,27	8,77 ± 0,37	0,46
Panta ecuaţiei Hill					
Ach	0,37 ± 0,45	0,35 ± 0,27	0,46 ± 0,36	0,39 ± 0,34	0,89
NPS	0,53 ± 0,28	0,46 ± 0,22	0,53 ± 0,21	0,62 ± 0,40	0,81
Aria de sub curbă (unităţi de suprafaţă)					
Ach	501,77 ± 46,32	444,52 ± 40,93	462,71 ± 36,36	450,96 ± 50,95	0,06
NPS	259,49 ± 29,18	245,80 ± 38,35	268,80 ± 34,51	249,54 ± 59,79	0,70

Notă : valorile sunt prezentate sub formă de medie ± DS. EFT – extract de fum de ţigară ; SODn – SOD natural ; NE – norepinefrină ; ACh – acetilcolină ; NPS – nitroprusiat de sodiu ; EC_{50} – concentraţia necesară atingerii a 50% din relaxarea maximă. † $P < 0,01$ vs. lot EFT 5% + SODn ; ‡ $P < 0,01$ vs. lot control

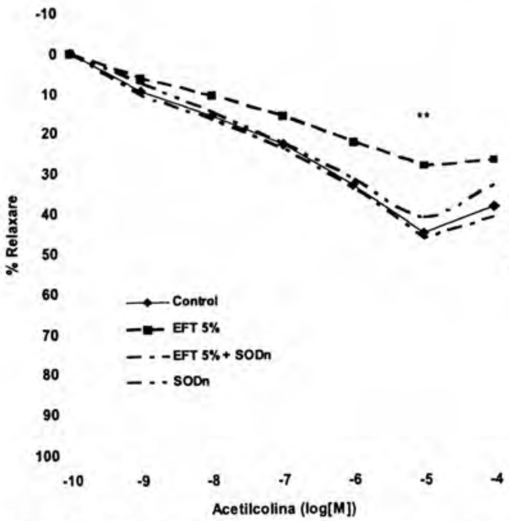


Fig. 3. Curbele doză – răspuns a preparatelor vasculare pulmonare la administrarea cumulativă de acetilcolină, vasodilatator endotelial-dependent. ** $P < 0,01$

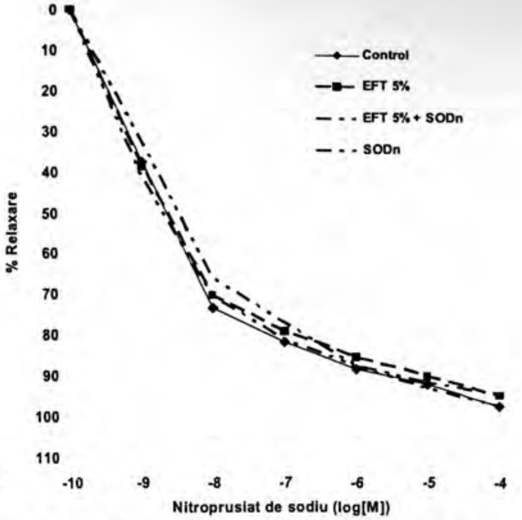


Fig. 4. Curbele doză – răspuns a preparatelor vasculare pulmonare la administrarea cumulativă de nitroprusiat de sodiu, vasodilatator endotelial-independent

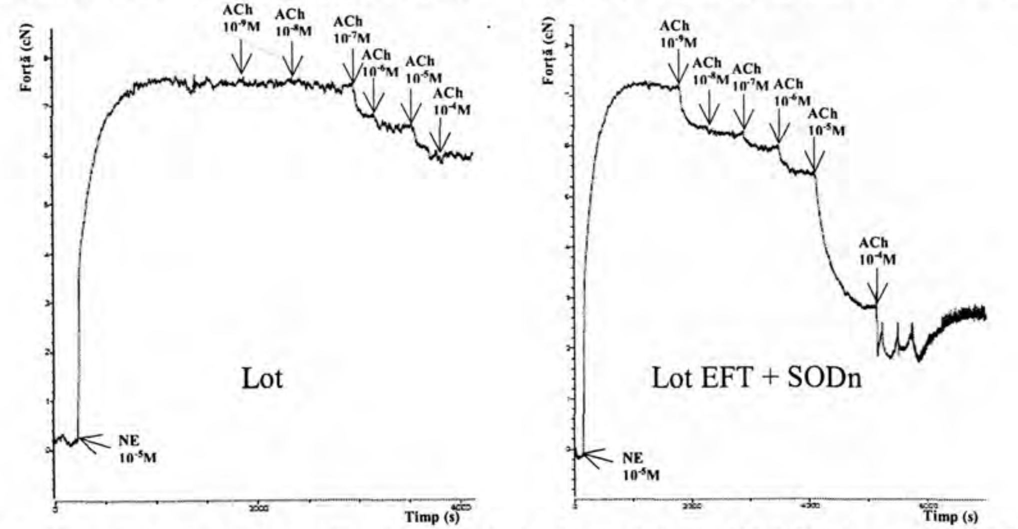


Fig. 5. Profilul înregistrării vasodilataţiei induse de dozele cumulative de ACh la loturile tratate cu EFŢ

statistice a lui p în cazul ariei de sub curbă.

O afectare nespecifică a vasodilaţiei arterelor pulmonare indusă de extractul de fum de ţigară este puţin probabilă deoarece răspunsul relaxant endotelial-independent la nitroprusiatul de sodiu a fost prezervat la toate loturile (fig. 4).

În fig. 5, care prezintă profilul înregistrării răspunsului vasodilatator al inelelor de arteră pulmonară la doze cumulative de ACh la loturile incubate cu EFŢ, se poate observa aplatizarea răspunsului doar la lotul la care preparatele vasculare nu au fost coincubat în baia de organ cu antioxidantul natural.

DISCUŢII

Rezultatele noastre indică că incubarea arterelor pulmonare de iepure cu extract de fum de ţigară deprimă relaxarea vasculară prin alterarea semnalizării pe calea oxid nitric - GMP_c şi nu prin deficit de sinteză a prostaciclinei, precum a fost presupus cu mai mult timp în urmă (10). Această afirmaţie este susţinută de prezenţa în baia de organ în toate experimentele noastre a indometacinei, un potent inhibitor al ciclooxigenazei, şi implicit a eliberării substanţelor a căror sinteză depinde de aceasta. Mai mult, putem sugera că responsabilă de acest deficit de semnalizare este reducerea bioactivităţii oxidului nitric eliberat de endoteliu, deoarece răspunsul la nitroprusiatul de sodiu, un activator direct al guanilat ciclazei solubile prin eliberarea de grupări nitrat, este normal.

Fumul de ţigară este o mixtură complexă formată din aproximativ 4.000 de constituenţi diferiţi, distribuiţi atât în faza gazoasă, cât şi în cea dispersată (11). Dintre aceştia, nicotina şi monoxidul de carbon sunt mult mai puţin nocive decât întregul fum, iar componentele sub formă de radicali liberi ale fumului de ţigară a fost demonstrat că sunt responsabile de alterările induse în diferite modele de studiu (7). Actualmente se apreciază că cele mai agresive substanţe aparţin fazei volatile şi sunt reprezentate de aldehide şi speciile reactive de oxigen (11), dintre care am menţiona pentru extractul apos de fum de ţigară în mod special anionul superoxid şi radicalul hidroxil (12). Dacă pentru implicarea stresului oxidativ în producerea injuriei endoteliale indusă de fumat există consens (13), pentru mecanismele prin care acţionează acesta chiar şi la nivelul circulaţiei sistemice şi antioxidanţi care protejează încă părerile sunt împărţite. Astfel, unii autori consideră că doar antioxidanţii de tip thiol au efect, iar cei de tip catalazic sau superoxid-dismutazic sunt infectivi (14). Totuşi, rezultatele studiului nostru făcut cu un antioxidant cu proprietăţi catalazice şi superoxid-dismutazice confirmă, pentru preparatul vascular pulmonar, părerile tot mai frecvente cum că fumul de ţigară exercită un efect acut de reducerea a exprimării oxidului nitric eliberat de endoteliu prin transformarea acestuia în peroxinitrit sub acţiunea anionului superoxid. Pe lângă acest efect, speciile reactive de oxigen din fumul de ţigară exercită şi un efect cronic de peroxidare a lipidelor din membrana endotelială şi de activare a macrofagelor şi trombocitelor (15). Pentru a rezolva aceste dileme studii viitoare cu diferite componente izolate ale fumului de ţigară sunt indicate.

CONCLUZII

Extractul apos de fum de ţigară induce disfuncţie endotelială pe inelele de arteră pulmonară de iepure cel mai probabil printr-un mecanism oxidativ.

Studierea funcţiei vasomotorii a endoteliului pe preparat izolat de arteră pulmonară poate reprezenta un model experimental reproductibil de investigare in vitro a mecanismelor şi componentelor implicate în injuria indusă de fumat la nivelul circulaţiei pulmonare.

BIBLIOGRAFIE

1. Hida W, Tun Y, Kikuchi Y, Shirato K. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease : Recent advances in pathophysiology and management. *Respirol* 2002 ; 7 : 3-13.
2. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003 ; 21 : 892-905.
3. Santos S, Peinado VI, Ramirez J et al. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J* 2002 ; 19 : 632-638.
4. Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998 ; 274 : L908-L913.
5. Fira-Mladinescu O, Fira-Mladinescu C, Muntean D. Tobacco smoking may play central role in the pathogenesis of vascular abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease. *Central Eur Jl of Occup Environ Med* 2002 ; 8 : 208-212.
6. Fira-Mladinescu O, Tudorache, Mihăicuţă Ş, Cristescu A. Noi concepte fiziopatologice în hipertensiunea pulmonară din BPOC. *Pneumologia* 2003 ; 52 : 188-192.
7. Pittilo MR. Cigarette smoking, endothelial injury and cardiovascular diseas. *Int J Exp Pathol* 2000 ; 81 : 219-230.
8. Raij L, Demaster EG, Jaimes EA. Cigarette smoke-induced endothelium dysfunction : role of superoxide anion. *J Hypertens* 2001 ; 19 : 891-897.
9. Su Y, Han W, Giraldo C, De Li Y, Block ER. Effect of cigarette smoke extract on nitric oxide synthase in pulmonary artery endothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998 ; 19 : 819-825.
10. Rubenstein I, Yong T, Rennard SI, Mayhan WG. Cigarette smoke extract attenuates endothelium-dependent arteriolar dilatation in vivo. *Am J Physiol* 1999 ; 261 : H1913-1918.
11. Hoshino Y, Mio T, Nagai S, Miki H, Ito I, Izumi T. Cytotoxic effects of cigarette smoke extract on an alveolar type II cell-derived cell line. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001 ; 281 : L509-516.
12. Ota Y, Kugiyama K, Sugiyama S et al. Impairment of endothelium-dependent relaxation of rabbit aortas by cygarette smoke extract – role of free radicals and attenuation by captopril. *Atherosclerosis* 1997 ; 131 : 195-202.
13. Ambrose JA, Barua RS. The Pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 43 : 1731-1737.
14. Nagy J, Demaster EG, Wittmann I, Shultz P, Raij L. Induction of endothelial cell injury by cigarette smoke. *Endothelium* 1997 ; 5 : 251-263.
15. Heitzer T, Just H, Munzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 1996 ; 94 : 6-9.

NOUTĂŢI

TRATAMENTUL CU RITUXIMAB FOLOSIT PENTRU SINDROMUL NEFROTIC CU LEZIUNI MINIME, CORTICODEPENDENT

Autorii descriu cazul unui pacient cu sindrom nefrotic corticosensibil dar dependent de doze mari, care a fost tratat cu Rituximab. Tratamentul a fost urmat 9 luni , timp în care, celulele CD19 au fost nedetectabile în circulaţie. Copilul a rămas în remisiune în toată această perioadă, chiar dacă dozele au fost reduse, la regim alternant cu prednisolonul. După 9 luni, DC19 au devenit din nou detectabile şi scurt timp după aceasta, s-a marcat recăderea. Autorii conchid că limfocitele B joacă un rol important în patogeneza sindromului nefrotic idiopatic, cu leziuni minime şi că Rituximabul ar putea reprezenta o soluţie în terapia pacienţilor cu corticodependenţă (Gilbert RD, Hulse E, Rigden S, Rituximab therapy for steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Ped Nephrol* 2006 ; 21 (11) : 1698-1700).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE **ARTICOLE ORIGINALE**

MODULAREA FUNCŢIEI PLACHETARE PRIN SUPLIMENTARE ALIMENTARĂ CU SEMINŢE DE IN ŞI VITAMINĂ E LA HAMSTERII DIABETICI

Roxana Irina Iancu[1], Raluca Haliga[2], Veronica Luca[2], P.A. Stitt[3], Veronica Mocanu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Disciplina de Patologie Generală
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Fiziopatologie
3 Nutritional Resource Foundation Manitowoc

MODULATION OF THE PLATELET FUNCTION BY DIET SUPPLEMENTATED WITH FLAXSEED AND VITAMIN E IN DIABETIC HAMSTERS (Abstract): The aim of our study was to assess the platelet aggregation and adhesiveness in diabetic and non-diabetic hamsters receiving or not a diet supplemented with flaxseed (rich in alpha-linolenic acid) and vitamin E. Forty-eight 6-month old male Golden Syrian hamsters were distributed in either control (non-diabetic) and diabetic group (STZ, 50 mg/kg body weight, i.p.). The control and diabetic groups received one of the following diets 1. control diet (rich in linoleic acid); 2. diet supplemented with flaxseed (15 % flaxseed); 3. diet supplemented with flaxseed and vitamin E (40 mg/kg body weight); 4. diet supplemented with flaxseed and vitamin E. We measured platelet aggregation and adhesiveness after 20 weeks from the beginning of the experiment. In diabetic hamsters, only the diet supplemented with both flaxseed and vitamin E resulted in significant reduction of platelet aggregation (5.5±5.2 mOD/min vs. 10.3±3.8 mOD/min) and adhesiveness (9.7±3.9% vs. 23.4±10.6%) as compared to diabetic animals fed with control diet. In non-diabetic animals, flaxseed rich diet alone was efficient in lowering platelet functions as compared to linoleic acid rich diet. Mixed diet containing flaxseed and vitamin E was more effective than flaxseed alone in modulating platelet functions in diabetic hamsters. These observations indicate that vitamin E exerts important effects on determinants of oxidation and platelet functions and potentiates the flaxseed effects in experimental diabetes.

Key words: DIABETES, n-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS, FLAXSEED, PLATELET AGGREGATION, PLATELET ADHESIVENESS

Evoluţia diabetului zaharat (DZ) se caracterizează prin apariţia şi progresia rapidă a aterosclerozei. Procesul aterogen este complex, implicând afectarea funcţiei plachetare în prezenţa DZ, afectare proporţională cu gradul de reglare metabolică a diabetului. În DZ, plachetele sunt mai aderente la endoteliu şi au o sensibilitate crescută la agenţii proagreganţi; se eliberează de asemenea o cantitate mai mare de agenţi proagreganţi (cum ar fi tromboxanul A_2, TxA_2). Această "hiperfuncţie plachetară" are efecte şi asupra interacţiunii trombocitelor cu alte proteine plasmatice circulante modificate prin glicozilare şi oxidare favorizând activarea plachetară.

Suplimentarea dietei cu acizi graşi polinesaturaţi n3 (omega 3) a condus la scăderea agregabilităţii plachetare în studiile realizate pe şobolani (1,2). Efectele au fost dovedite pentru acizi graşi n3 cu lanţuri lungi, acidul eicosapentaenoic (EPA) şi docosahexaenoic (DHA), dar sunt incerte pentru acidul linolenic (ALA), acid gras cu lanţ scurt prezent în uleiurile din plante. Efectul antiagregant plachetar al EPA a fost demonstrat la şobolanii obezi spontan (3) şi la şobolanii WBN/Kob rats, un model de diabet spontan (4).

Obiectivul studiului nostru a constat în investigarea funcţiei plachetare la hamsterii diabetici la care s-a administrat o dietă bogată în acizi graşi n3 sub forma seminţelor de in, bogate în acid linolenic (ALA). Pentru investigarea implicării mecanismului oxidativ în modularea activităţii plachetare de către acizii graşi n-3, am urmarit efectul combinat al dietei conţinând seminţe de in şi vitamină E.

MATERIAL ŞI METODĂ

Animalele. În experiment au fost utilizaţi 48 de hamsteri masculi, rasa Golden Syrian, în vârstă de 6 luni, cu greutatea de 145,5 ±26,5 g. Aceştia au primit hrană, 15-20 g/hamster/zi şi apă la discreţie, au fost menţinuţi în condiţii standard de laborator, la o temperatură de 20±2°C, cu un ciclu de 12 ore lumină-12 ore întuneric. Animalele au fost divizate în două loturi de studiu, diabetici (DZ) şi control (C) (n=24). DZ a fost indus prin administrarea intraperitoneală a unei singure doze de streptozotocin (STZ), 50mg/kgc dizolvat în tampon citrat 50mM, pH 4,5. Grupul de control a primit cantitatea echivalentă de tampon citrat. Estimarea glicemiei s-a efectuat prin metoda glucozoxidazei, hamsterii cu glicemia peste 170 mg/dL la 72 de ore după administrarea STZ fiind consideraţi diabetici. Fiecare grup a fost divizat în patru subgrupuri de câte 6 animale, cu dietă diferită.

Dieta. Ambele grupuri (DZ şi C) au primit timp de 20 săptămâni următoarele tipuri de diete cu un conţinut total de grăsimi de 39% din energie şi acizi graşi polinesaturaţi de 14% din energie: 1. dietă control, 2. dietă suplimentată cu seminţe de in 15 % (Linum), 3. dietă suplimentată cu vitamină E, 40mg/kgc/zi (E) şi 4. dietă suplimentată cu seminţe de in 15 % şi vitamina E, 40mg/kgc/zi (Linum+E). S-au folosit seminţe de in (*Linum ussitatissimum*) din varietatea Olin, furnizate de Disciplina de Fitotehnie, Facultatea de Agronomie Iaşi. Compozitia seminţelor de in a fost următoarea: ulei 40,2% (55,6% acid linolenic) şi proteine 19,5%.

Evaluarea funcţiei plachetare. Parametrii urmăriţi au fost agregabilitatea plachetară la ADP şi adezivitatea plachetară. S-a recoltat sânge, pe citrat de sodiu, prin puncţie cardiacă. Sângele a fost centrifugat, pentru a obţine plasma bogată în plachete. Agregabilitatea plachetară la ADP concentraţie finală în cuvă de 10 μM s-a determinat pe cititor de microplăci TECAN, după metoda lui Beddnar (5), modificată de Chadderon (6) şi a fost exprimată rata agregării ca valoare absolută, respectiv mOD/minut, ceea ce reprezintă scăderea medie a densităţii optice ca urmare a agregării plachetare induse de ADP. S-a determinat adezivitatea plachetelor la fibrinogen tot cu ajutorul cititorului de microplăci TECAN, după metoda lui Bellavite (7). Rezultatul se exprimă procentual la numărul total de plachete.

Statistica. Rezultatele au fost prelucrate statistic folosind testul t Student pentru compararea a două loturi şi testul One Way Anova când s-au comparat mai mult de două loturi. S-au considerat diferenţe semnificative statistic la valori ale lui $p<0,05$.

REZULTATE

Funcţia de agregare plachetară

La loturile de control, suplimentarea alimentară cu seminţe de in a condus la o scădere semnificativă a agregării plachetare (tab. I, fig. 1) faţă de loturile care au primit dieta standard. La loturile de control care au primit vitamina E s-a putut observa o creştere nesemnificativă a agregarii plachetare în comparaţie cu animalele cu dietă

TABELUL I

Valoriile medii pentru agregare şi aderare la animalele de control

	C	C+Linum	C+E	C+Linum+E
Agregare (mOD/min)	4,9±2,4	2,5±0,8*	8,5±4,5	7,1±3,0
Aderare (%)	19,9±4,1	15,8±8,1*	15,2±7,3	12,1±3,0*

* variaţie semnificativă ($p<0,05$) comparativ cu lotul control (C)

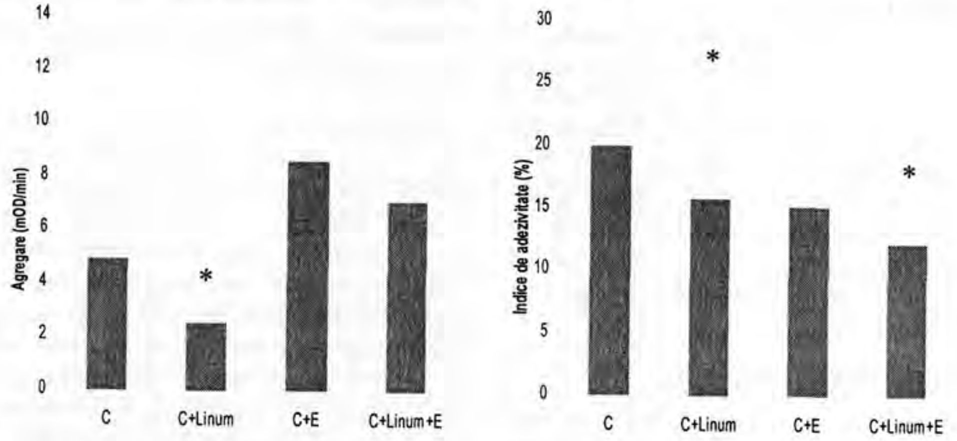


Fig. 1. Modificarea funcţiilor plachetare prin suplimentare cu seminţe de in sau/şi vitamină E la hamsterii masculi

TABELUL II

Valoriile medii pentru agregare şi aderare la animalele diabetice

	DZ	DZ+Linum	DZ+E	DZ+Linum+E
Agregare (mOD/min)	10,3±3,8	9,7±4,0	4,8±0,6*	5,5±5,2*
Aderare (%)	23,4±10,6	19,3±6,6	16,1±0,04	9,7±3,9*

* variaţie semnificativă ($p<0,05$) comparativ cu lotul diabetic (DZ)

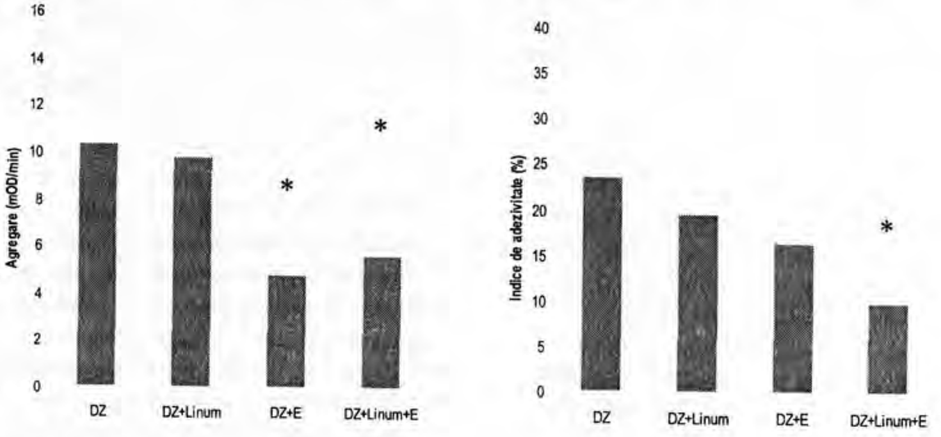


Fig. 2. Modificarea funcţiilor plachetare prin suplimentare cu seminţe de in sau/şi vitamină E la hamsterii masculi diabetici

standard.

La loturile diabetice, suplimentarea numai cu seminţe de in, nu a modificat semnificativ agregarea plachetară, pe când adăugarea vitaminei E a avut un efect de diminuare a agregării plachetare (tab. II, fig. 2) în comparaţie cu animalele care au primit dieta standard.

Funcţia de aderare plachetară

La loturile de control, suplimentarea cu seminţe de in simplă sau combinată cu vitamina E a condus la o scădere semnificativă a aderării plachetare în comparaţie cu animalele care au fost hranite cu o dieta săracă în acizi graşi n-3.

La loturile diabetice, numai animalele care au primit o dieta combinată conţinând seminţe de in şi vitamina E au prezentat o scădere semnificativă a aderării plachetare.

DISCUŢII

Numeroasele studii arată că activarea plachetară care însoţeşte DZ se caracterizează prin: creşterea adezivităţii plachetare, creşterea agregabilităţii plachetare în special la ADP, dar şi la trombină sau colagen (8). Aceste defecte sunt completate de o eliberare scăzută de prostaciclină (PgI_2) în contextul disfuncţiei endoteliale diabetice, ceea ce duce la o dezechilibrare a balanţei PgI_2-TxA_2 la nivel plachetar. Mecanismele prin care se produc aceste modificări sunt cunoscute în parte, cert implicate fiind: disfuncţia endotelială (care duce la scăderea concentraţiei celui mai puternic vasodilatator local - PgI_2), modificarea compoziţiei membranare plachetare, ca urmare a modificării profilului lipidic, ceea ce duce la eliberarea unor cantităţi crescute de TxA_2, creşterea calciului intracelular (9), stresul oxidativ crescut, activarea plachetului prin LDL oxidat (10). În plus, în DZ, plachetele au un conţinut scăzut de vitamină E, ceea ce creşte sinteza de TxA_2 (11).

Modularea activitaţilor plachetare a fost realizată în studiul nostru prin suplimentarea alimentară cu acizi graşi polinesturaţi n3 şi vitamină E. Acizii graşi polinesaturaţi n3, în special acidul eicosapentaenoic (EPA), influenţează agregarea plachetară prin intermediul sintezei de icosanoizi (TxA_2/PgI_2) a căror balanţă reglează hemostaza primară şi vasomotricitatea. O dietă bogată în EPA duce la scăderea nivelelor de acid arahidonic (AA), inclusiv a celor din membranele plachetare şi la scăderea sintezei de endoperoxizi derivaţi din acesta: TxA_2 şi PgI_2. În compensaţie, se sintetizează TxA_3 (proagregant şi vasoconstrictor mai slab decât TxA_2), respectiv PgI_3 (inhibitor al funcţiei plachetare şi vasodilatator (12). Vitamina E inhibă fosfolipaza A_2 plachetară, astfel scăzând sinteza de TxA_2 (13).

În studiul nostru, consumul de seminţe de in a condus la o diminuare semnificativă a agregării şi aderării plachetare la animalele nediabetice. Aceste rezultate vin să confirme studii anterioare (1,2,14). La animalele sănătoase, adăugarea de vitamină E la dieta bogată în acizi graşi n3 a condus la o scădere semnificativă a aderării plachetare, care poate fi explicată printr-o diminuare a peroxidarii lipidice (15) şi prin modificarea pseudopodelor plachetare implicate în adezivitate (16).

Suplimentarea dietei cu seminţe de in la hamsterii cu diabet streptozotocinic nu a condus la normalizarea funcţiilor plachetare în experimentul nostru. Adăugarea vitaminei E la dieta bogată în seminţe de in a avut drept efect o reducere semnificativă atât a activităţii de agregare, cât şi a celei de aderare plachetară faţă de animalele diabetice cu dietă de control. În plachete, vitamina E induce scăderea peroxidării lipidice şi a sintezei de TxA_2 (13), creşterea eliberării de NO şi creşterea conţinutului de SOD, scăderea activităţii PKC, ceea ce afectează agregarea plachetară (17). Faptul că dieta bogată în seminţe de in nu a fost suficientă pentru restaurarea echilibrului TxA_2/PgI_2 sugerează că modificarile oxidative din diabetul zaharat sunt determinante în alterarea funcţiei trombocitare şi adăugarea de vitamină E este benefică. Vitamina E este un puternic antioxidant, care reduce modificarea oxidativă a lipoproteinelor LDL şi afinitatea pentru plachete a acestor particule (18). Efectele non-oxidative ale vitaminei E în reglarea expresiei genice pentru colagenul a1 şi glicoproteina IIb (19) ar putea, de asemenea, contribui la normalizarea funcţiilor plachetare tulburate în diabetul zaharat.

CONCLUZII

În studiul nostru, vitamina E a potenţat efectele acizilor graşi polinesaturaţi n3 de scădere a agregării şi aderării plachetare la hamsterii diabetici. Mecanismele posibile sunt scăderea TxA_2 şi creşterea PgI_2, la care se adaugă efectele antioxidante şi de reglare genică care contribuie la ameliorarea activităţilor plachetare tulburate de dezechilibrul metabolic din diabetul zaharat.

MULŢUMIRI

Studiul a fost suportat financiar de ENRECO, Manitowoc, USA şi Asociaţia Nutrigrup, Iaşi. Autorii mulţumesc lui Mihail Axinte şi Ioan Neştian de la disciplina de Fitotehnie, Facultatea de Agronomie Iaşi, pentru sprijinul acordat prin furnizarea seminţelor de in.

BIBLIOGRAFIE

1. Ingram AJ, Parbtani A, Clark WF et al. Effects of flaxseed and flax oil diets in a rat-5/6 renal ablation model. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 25 (2) : 320-329.
2. Yamada N, Shimizu J, Wada M, Takita T, Innami S. Changes in platelet aggregation and lipid metabolism in rats given dietary lipids containing different n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Sci Vitaminol* (Tokyo) 1998 ; 44 (2) : 279-289.
3. Mori Y, Nobukata H, Harada T, Kasahara T, Tajima N. Long-term administration of highly purified eicosapentaenoic acid ethyl ester improves blood coagulation abnormalities and dysfunction of vascular endothelial cells in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Endocr J* 2003 : 50 (5) : 603-611.
4. Nobukata H, Ishikawa T, Obata M, Shibutani Y. Long-term administration of highly purified eicosapentaenoic acid ethyl ester prevents diabetes and abnormalities of blood coagulation in male WBN/Kob rats. *Metabolism* 2000 ; 49 (7) : 912-919.
5. Bednar B, Condra C, Gould RJ, Connolly TM. Platelet aggregation monitored in a 96 well microplate reader is useful for evaluation of platelet agonists and antagonists. *Thromb Res* 1995 ; 77 (5) : 453-463.
6. Chadderdon RC, Cappello M. The hookworm platelet inhibitor : functional blockade of integrins GPIIb/IIIa (alphaIIbbeta3) and GPIa/IIa (alpha2beta1) inhibits platelet aggregation and adhesion in vitro. *J Infect Dis* 1999 ; 179 (5) : 1235-1241.
7. Bellavite P, Andrioli G, Guzzo P et al. A colorimetric method for the measurement of platelet adhesion in microtiter plates. *Anal Biochem* 1994 ; 216 (2) : 444-450.
8. Dunbar JC, Reinholt L, Henry RL, Mammen E. Platelet aggregation and disaggregation in the streptozotocin induced diabetic rat : the effect of sympathetic inhibition. *Diabetes Res Clin Pract* 1990 ; 9 (3) : 265-272.
9. Schaeffer G, Wascher TC, Kostner GM, Graier WF. Alterations in platelet Ca2+ signalling in diabetic patients is due to increased formation of superoxide anions and reduced nitric oxide production. *Diabetologia* 1999 ; 42 (2) : 167-176.
10. Judge S, Mammen E, Dunbar JC. The effect of streptozocin-induced diabetes on platelet aggregation as determined by impedance aggregometry and platelet secretion : a possible role for nitric oxide. *J Assoc Acad Minor Phys* 1995 ; 6 (3) : 100-104.

11. Gisinger C, Jeremy J, Speiser P, Mikhailidis D, Dandona P, Schernthaner G. Effect of vitamin E supplementation on platelet thromboxane A2 production in type I diabetic patients. Double-blind crossover trial. *Diabetes* 1988 ; 37 (9) : 1260-1264.
12. Ikeda I, Yoshida H, Tomooka M et al. Effects of long-term feeding of marine oils with different positional distribution of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on lipid metabolism, eicosanoid production, and platelet aggregation in hypercholesterolemic rats. *Lipids* 1998 ; 33 (9) : 897-904.
13. Chan AC, Wagner M, Kennedy C et al. Vitamin E up-regulates arachidonic acid release and phospholipase A2 in megakaryocytes. *Mol Cell Biochem* 1998 ; 189 (1-2) : 153-159.
14. Mocanu V. *Omega 3 şi bolile cardiovasculare*. Iaşi : Ed. "Gr.T. Popa", 2004.
15. Szuwart T, Brzoska T, Luger TA, Filler T, Peuker E, Dierichs R. Vitamin E reduces platelet adhesion to human endothelial cells in vitro. *Am J Hematol* 2000 ; 65 (1) : 1-4.
16. Steiner M. Influence of vitamin E on platelet function in humans. *J Am Coll Nutr* 1991 ; 10 (5) : 466-473.
17. Liu M, Wallmon A, Olsson-Mortlock C, Wallin R, Saldeen T. Mixed tocopherols inhibit platelet aggregation in humans : potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2003 ; 77 (3) : 700-706.
18. Suttnar J, Otahalova E, Cermak J, Dyr JE. Effects of malondialdehyde content in low density lipoproteins on platelet adhesion. *Platelets* 2006 ; 17 (2) : 92-99.
19. Munteanu A, Zingg JM, Azzi A. Anti-atherosclerotic effects of vitamin E - myth or reality ? *J Cell Mol Med* 2004 ; 8 (1) : 59-76.

NOUTĂŢI

LA PACIENTUL VÂRSTNIC CISTATINA C ESTE UN MARKER AL RISCULUI CARDIOVASCULAR ŞI RENAL MAI SENSIBIL DECÂT CREATININA PLASMATICĂ

Cistatina C aparţine familiei cisteinelor proteaze lizozomale ; dozajul acesteia permite evaluarea funcţiei renale, fiind un bun marker pentru debitul filtrării glomerulare (DFG) deoarece este filtrată liber prin glomerul şi reabsorbită complet la nivelul tubului contort proximal, în absenţa oricărei secreţii tubulare. Autorii prezintă rezultatele unui studiu de cohortă prospectivă în care au fost incluşi 4663 de subiecţi vârstnici ; durata lor de supravieţuire a fost de 9,3 ani. La 78% din subiecţi DFG bazal a fost mai mare de 60 ml/min/1,73m^2. Concentraţia medie de cistatină C a fost de 1 mg/ml, cea de creatinină de 0,9 mg/dl , iar DFG mediu de 83 ml/min/1,73m^2. Concentraţia cistatinei C a fost riguros corelată cu riscul global de deces şi cu un risc relativ (RR) de 1,33 pentru fiecare creştere de 0,18 mg/l (RR de deces cardiovascular a fost de 1,42, iar RR de deces noncardiovascular 1,26). RR a fost crescut pentru următoarele evenimente cardiovasculare : insuficienţă cardiacă 1,28 ; AVC 1,22 ; infarct miocardic 1,20. Corelaţiile dintre aceste evenimente şi creatinina plasmatică au fost mai puţin semnificative, doar mortalitatea cardiovasculară globală fiind predictibilă cu ajutorul acesteia. Creşterea nivelelor plasmatice ale cistatinei C (≥ 1,0 mg/l) a fost asociată cu un risc important de evoluţie spre insuficienţă renală cronică (IRC) după 4 ani de supreveghere (un RR de 4 faţă de valori normale ale cistatinei C). La pacienţii vârstnici, fără IRC patentă (moderată sau gravă), cistatina C s-a dovedit un biomarker mai sensibil decât creatinina serică pentru predicţia pe termen lung a riscului cardiovascular şi renal (Shlipak MG et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Int Med* 2006, 145 : 237- 246).

Al.D. Ciochină

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE TEHNICI ŞI METODE

TEHNICI DE DIAGNOSTIC ÎN SINDROMUL X FRAGIL

Adriana Sireteanu[1], **Cristina Rusu**[2]
Spitalul de Copii "Sf. Maria" Iaşi
1 Cabinetul de Boli Genetice
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Genetică Medicală

DIAGNOSTIC TESTING IN FRAGILE X SYNDROME (Abstract): Fragile X syndrome is the most common inherited cause of mental retardation. It is caused by a progressive expansion of polymeric (CGG)n trinucleotide repeats located on the FMR1 gene at Xq27.3. The spectrum of clinical involvement is broad, clinical diagnosis being difficult especially in young children. Hence, all cases of mental retardation without obvious cause should be tested for fragile X syndrome; the relatives of such a case need to be offered genetic counseling. Cytogenetic and molecular diagnostic tests are available. Recently, an immunocytochemical test has been described to identify fragile X patients, based on detection of FMR1 protein in cells using a monoclonal antibody. This method is used for screening, PCR based tests and Southern blot hybridization being the diagnostic tests for mutation and premutation detection. Prenatal diagnosis is possible. **Key words**: FRAGILE X SYNDROME, MUTATIONS, MENTAL RETARDATION, TRINUCLEOTIDE REPEAT DISORDER, GENETIC COUNSELING

Sindromul X fragil (SXF) este cea mai frecventă cauză ereditară de retard mental (1 : 4.000 nou-născuţi), fiind determinat de o expansiune trinucleotidică la nivelul genei FMR-1, localizată pe cromosomul X. Indivizii cu 3-54 repetiţii au fenotip normal şi nu au risc de descendenţi anormali. Cei cu 55-200 repetiţii (premutaţie) au în general fenotip normal, dar au risc de descendenţi anormali, secvenţa amplificându-se la descendenţi. Unele dintre femeile cu premutaţie pot avea menopauză precoce, iar unii dintre bărbaţi dezvoltă după 50 de ani o afecţiune asemănătoare bolii Parkinson (Sindrom ataxie-tremor- X fragil). O mutaţie completă (un număr de repetiţii trinucleotidice peste 200) determină metilarea genei şi imposibilitatea de a produce proteina FMRP, esenţială pentru funcţionarea normală a creierului. Trăsăturile clinice clasice includ dismorfia facială (facies alungit, prognatism, urechi mari), retardul mental moderat cu elemente autiste şi macroorhidism postpubertal la băieţi (1). Totuşi, această triadă este prezentă doar în 60% din cazuri, la cel puţin 10% dintre indivizii de sex masculin retardul mental fiind singura trăsătură clinică (2). La femei fenotipul este mai puţin caracteristic, deoarece cromosomul X normal produce o cantitate variabilă de FMRP, aceasta corelându-se cu gradul retardului mental atât la bărbaţi, cât şi la femei (3).

În general există 3 situaţii în care trebuie solicitat testul pentru X fragil: 1) aspect clinic sugestiv pentru sindrom X fragil, 2) istoric familial de SXF sau retard mental de etiologie neprecizată, sau 3) riscul de a moşteni SXF de către făt. Deoarece tabloul clinic al bolii este foarte variabil, retardul mental, tulburările de învăţare sau autismul sunt suficiente pentru a recomanda testarea (2).

Diagnosticul SXF se poate face prin analiza ADN sau prin teste citogenetice folosind medii pentru culturi celulare care vor facilita expresia situsului fragil pe Xq27.3. Testul citogenetic pentru SXF are o sensibilitate mai mică comparativ cu cel molecular, rezultatele putând fi fals-negative (datorită unor condiţii de cultură inadecvate) - în aproximativ 20% cazuri, sau fals-pozitive (datorită unui situs fragil apropiat de situsul fragil responsabil pentru SXF). Testul citogenetic în mediu special este folosit atunci când etiologia retardului mental este necunoscută şi trebuie excluse alte cauze citogenetice, în afara SXF (4). Metoda este utilă numai pentru detectarea mutaţiei complete. Tehnica necesită un tehnician experimentat şi timp de cultură lung. Este scumpă (75- 150 £/probă) şi durează mult (realizarea unei probe în 2-3 săptămâni). Cariotipul poate identifica alte anomalii cromosomice, de aceea se recomandă atât efectuarea testului citogenetic cât şi a celor moleculare când se suspicionează diagnosticul de SXF (5).

Testul ADN pentru X fragil, valabil din 1991, a revoluţionat stabilirea diagnosticului şi implicit acordarea sfatului genetic, permiţând un diagnostic şi o detecţie a purtătorilor foarte precise. Analiza poate fi efectuată la orice vârstă şi prenatal (prin amniocenteză sau biopsie de vilozităţi corionice) şi are o eficienţă de peste 99% în identificarea expansiunii trinucleotidice. Testarea prenatală trebuie efectuată după ce statusul de purtător al părintelui a fost confirmat şi cuplul a fost informat în ceea ce priveşte riscul de recurenţă al bolii (6).

În timp ce cariotipul poate identifica doar bărbaţii afectaţi, testele moleculare permit atât identificarea mutaţiei complete cât şi a purtătorilor de premutaţie, stabilind cu precizie numărul de secvenţe trinucleotidice. Aprecierea dimensiunii expansiunii trinucleotidice şi a statusului metilării genei FMR1 determină genotipul atât pentru indivizii afectaţi cât şi pentru posibilii purtători. Atunci când numărul de repetiţii trinucleotidice este intermediar (~ 150-250), informaţiile privind statusul metilării genei pot fi de folos în diferenţierea premutaţiilor de mutaţiile complete şi pot avea valoare prognostică dacă o mutaţie completă este metilată într-un procent scăzut de celule (2).

Testele diagnostice pentru diagnosticul prenatal şi postnatal includ Southern blot şi PCR, ambele folosind ADN extras din leucocitele periferice (tab. I).

Etapele tehnicii Southern blot sunt: secţionarea ADN cu ajutorul enzimelor de restricţie (EcoRI şi Eag I), separarea fragmentelor de restricţie prin electroforeză în gel de agaroză, denaturarea şi transferul fragmentelor de restricţie pe membrană nylon sau nitroceluloză, hibridizarea cu sonde radioactive, autoradiografia şi identificarea poziţiei probei hibridizate pe film fotografic (7). Metoda Southern blot poate estima mai precis numărul de repetiţii CGG dacă este prezentă o mutaţie completă (cu o expansiune trinucleotidică de dimensiune mare). Poate fi folosită şi pentru evaluarea gradului metilării la nivelul expansiunii CGG (5). Realizarea unei probe necesită în medie 10 zile; folosirea unei aparaturi speciale reduce durata la 1 zi dar testul este scump (50- 75 £/test). Determinarea numărului precis de repetiţii CGG pentru premutaţii şi zonele intermediare necesită folosirea PCR.

PCR este o metodă rapidă şi relativ ieftină de apreciere a mărimii repetiţiei prin amplificarea unei părţi a ADN. Se foloseşte ADN Polimeraza pentru a prelucra şi copia o secvenţă specifică. Produsul PCR poate fi detectat prin metode radioactive sau prin alte metode. Tehnica necesită cantităţi mai mici de material iniţial mai puţin purificat (sânge sau celule din mucoasa bucală) faţă de Southern blot. Durata de realizare a unei probe este în medie o săptămână, preţul fiind 10 £/ probă.

În cazul SXF, tehnica a fost stabilită în

TABELUL I

Comparaţie PCR - Southern blot - Test imunologic în diagnosticul SXF (modificat după Hagerman, 2002)

Caracteristica testului	PCR	Southern blot	Test imunohistochimic
Determină exact numărul de repetiții CGG	+++	-	-
Rapidă și folosește cantități mici de ADN	+++	+	+
Detectează metilarea	-	+++	-
Detectează premutațiile	++	+	-
Detectează mutațiile complete	+	++	+
Detectează mozaicismul	+	++	+
Distinge femeile normale de cele purtătoare	++	+	+
Distinge femeile homozigote de cele purtătoare	++	+	+
Distinge femeile homozigote de cele cu mutație completă	+/-	++	+
Distinge bărbații cu premutație de cei cu mutație completă	++	+	+
Detectează delețiile	-	+/-	-

mai multe etape, deoarece iniţial nu puteau fi amplificate repetiţiile mari. În prezent este suficient pentru analiză ADN-ul provenit dintr-o singură celulă. După amplificare se folosesc geluri de poliacrilamidă denaturante scurte şi electroforeză obişnuită cu realizarea de electroblotting rapid. Se folosesc probe chemiluminiscente neradioactive, metoda fiind mai convenabilă şi mai rapidă. Metoda poate fi aplicată şi pentru diagnostic prenatal, având în vedere cantităţile mici de ADN necesare. PCR este metoda de elecţie pentru depistarea premutaţiilor şi a alelelor normale mari. Nu este utilă pentru detectarea mutaţiilor complete mari (acestea nu se amplifică) şi nu determină statusul metilării.

Deci, Southern blot este metoda de elecţie pentru identificarea mutaţiilor complete şi a premutaţiilor de dimensiuni mari şi pentru determinarea metilării genei, în timp ce PCR permite o determinare mai precisă a numărului de repetiţii CGG pentru alelele normale, din zona "gri" şi purtătoare de premutaţie. Metoda Southern blot este mai laborioasă decât PCR şi necesită cantităţi mai mari de ADN genomic. În multe laboratoare sunt disponibile ambele metode, fiind efectuat tipul de analiză potrivit în funcţie de circumstanţe (8).

La cele două metode de diagnostic molecular al SXF s-a adăugat recent un test imunocitochimic ce foloseşte anticorpi monoclonali antiproteină FMRP pentru a detecta prezenţa sau absenţa FMRP în limfocite sau celulele din rădăcina firului de păr. Acest test poate fi folosit pentru a diagnostica bărbaţii afectaţi, dar nu poate detecta bărbaţii purtători de premutaţie sau femeile purtătoare de mutaţie completă (există FMRP produsă de cromozomul X activ normal) (9). Datorită costului scăzut şi a duratei mici de realizare a testului (2 zile), metoda imunohistochimică este indicată ca metodă screening, cazurile identificate urmând a fi confirmate printr-o metodă moleculară.

Cele trei metode de diagnostic al SXF sunt prezentate comparativ în tabelul I.

Diagnosticul corect şi precoce al SXF este decisiv pentru tratament şi strategiile de intervenţie, contribuind la îmbunătăţirea prognosticului. Rezultatele testelor moleculare permit acordarea unui sfat genetic corect şi direcţionarea familiei către grupuri de suport pentru SXF. Testarea indivizilor cu risc şi diagnosticul prenatal sunt de ajutor pentru familii în luarea unor decizii reproductive informate (2).

BIBLIOGRAFIE

1. Hagerman RJ. Fragile X syndrome. In : Cassidy JE editor. *Management of genetic syndromes*. New Jersey, Hoboken: John Wiley & Sons, 2005, 251-265.
2. Annette KT. Fragile X DNA Testing : A Guide for Physicians and Families. http : //www.fragilex.org/html/textdiagnosis.htm
3. Tassone F, Hagerman RJ, Ikle D et al. FMRP expression as a potential prognostic indicator in fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 1999 ; 84 : 250-261.
4. Nelson DL. FRAXE mental retardation and other folate-sensitive fragile sites. In: Wells RD, Warren ST, Sarmiento M editors. *Genetic Instabilities and Hereditary Neurological Diseases*. San Diego : Academic Press, 1998, 65-74.
5. Jewell J. Fragile X Syndrome. http : //www.emedicine.com/ped/topic800.htm
6. Sutherland GR, Mulley JC. Fragile X Syndrome. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE editors. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. New York : Churchill Livingstone, 1997, 1745-1766.
7. Ştefănescu DT, Călin GA, Ştefănescu FC. Fragmentarea ADN cu enzime de restricţie. In : Ionescu A editor. *Genetică medicală - progrese recente*. Bucureşti : Ed. Tehnică, 1998, 53-56.
8. *** American College of Medical Genetics. Fragile X syndrome : Diagnostic and carrier testing (policy statement). *Am J Med Genet* 1994 ; 53 : 380-381.
9. Phadke SR. Fragile X Syndrome. http : //www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Fragile-X.pdf
10. Hagerman RJ. Medical follow-up and pharmacotherapy. In : Hagerman RJ, Hagerman PJ editors. *Fragile X Syndrome : Diagnosis, Treatment and Research*. Baltimore : Johns Hopkins University Press, 2002, 287-338.

NOUTĂŢI

INFECŢIA CU CITOMEGALOVIRUS ÎN ERA HAART (HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY)

Infecţia cu virusul citomegalic (VCM) a fost una din cele mai importante infecţii oportuniste la pacienţii HIV pozitivi, înainte de introducerea terapiei antiretrovirale HAART ce presupune asocierea de cel puţin 3 antiretrovirale din clase diferite. Speranţa de viaţă şi calitatea vieţii a crescut în paralel cu supresia viremiei HIV şi cu o reducere semnificativă a incidenţei infecţiei cu VCM. Chiar şi în era HAART, un numar considerabil de pacienţi HIV infectaţi au un număr de CD4 < 100 mm^{-3}, ceea ce duce la creşterea riscului pentru infecţiile cu VCM. Scopul acestui review este să interpreteze rezultatele testelor, în special predictivitatea pozitivă pentru infecţia VCM şi să reprezinte un ghid pentru raţionala utilizare a metodelor de diagnostic la pacienţii HIV infectaţi. Identificarea pacienţilor cu risc pentru VCM poate fi realizată prin detectarea AND/VCM în leucocite sau în plasmă. Diagnosticarea infecţiei cu VCM necesită de cele mai multe ori demonstrarea prezenţei virusului în probele de biopsie din organele afectate, deoarece prezenţa VCM în sânge nu se corelează cu simptomele observate. Simptomele clinice şi particularităţile pacientului sunt esenţiale pentru interpretarea rezultatelor testelor de laborator şi pot orienta pentru o prelevare raţională a produselor patologice, în vederea testării. Ca o consecinţă, un diagnostic de certitudine a infecţiei cu VCM şi identificarea în timp util a pacienţilor cu risc pentru VCM, necesită o interpretare simultană a informaţiilor clinice şi virusologice.(Steininger C, Puchhammer-Stöck E, Popow-Kraupp T. Cytomegalovirus disease in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Clin Virol* 2006 ; 37 : 1-9).

Ramona Ursu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

MEDICINĂ DENTARĂ

ARTICOLE ORIGINALE

UTILIZAREA DACRONULUI CA MATERIAL DE INTERPOZIŢIE ÎN TRATAMENTUL ANCHILOZEI TEMPOROMANDIBULARE
STUDIU RETROSPECTIV 1993- 2005

D. Gogălniceanu, Violeta Trandafir, Daniela Trandafir, Carmen Vicol, V.V. Costan
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Disciplina Chirurgie Maxilo-Facială

THE UTILIZATION OF DACRON AS INTERPOSITION MATERIAL IN THE TREATMENT OF THE TEMPOROMANDIBULAR ANKYLOSIS- RETROSPECTIVE STUDY: 1993- 2005 (Abstract): The treatment of temporomandibular ankylosis, indifferently by anatomoclinical type or etiologic factor (trauma, infection, rheumatism), is exclusively surgical. The frequent indication in the temporomandibular ankylosis of types I and II Topazian remains the neoarticular modeling osteotomy with or without interposition. A clinical and retrospective study of 25 patients diagnosed with temporomandibular ankylosis (unilateral or bilateral) was performed. The patients were operated between 1993- 2005 by interpositional arthroplasty after resection of the joint osseous block. From 32 surgical procedures in temporomandibular ankylosis, the Dacron was used for 29 interventions. The qualities of this material were confirmed by good results obtained after 1- 12 years of following. The mobility of the mandible and postoperative mouth opening were in normal limits with lack of complications or recurrences. The technique is simple and the interposition material is well tolerated by the body. The Dacron texture is soft, elastic, resistant with physically and chemically stable. It is easy to be modeled, perfectly adaptable on resting osseous mass, and it is integrates intranewjoint by penetration of the connective fibrous in itself. Given these facts, the interposition material of Dacron plays the role of the fibrocartilage in the temporomandibular joint. **Key words**: TEMPOROMANDIBULAR ANKYLOSIS, DACRON

Cunoscută încă din antichitate (1), anchiloza temporomandibulară este o patologie relativ rară, definită prin limitarea permanentă a deschiderii gurii, cu variate grade de severitate. Indiferent de etiologie (traumatică, infecţioasă, reumatismală), ea presupune formarea unui bloc osos, care sudează apofiza condiliană şi/sau coronoida mandibulară la baza craniului.

Tratamentul anchilozei constituite vizează următoarele obiective: eliberarea articulaţiei anchilozate; asigurarea mobilităţii mandibulare; reluarea funcţiilor normale ale mandibulei; asigurarea unei ocluzii normale; prevenirea recidivei; obţinerea unei fizionomii acceptabile; redresarea funţiei fonatorii.

Sistematizarea metodelor de tratament chirurgical în anchiloza temporo-mandibulară permite conturarea a două categorii de procedee:

I. ostectomii modelante neoarticulare (cu sau fără interpoziţie de materiale biologice sau aloplastice);

II. artroplastii reconstitutive neoarticulare (folosind materiale biologice sau aloplastice).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul retrospectiv a cuprins 25 pacienţi diagnosticaţi cu anchiloză temporomandibulară şi trataţi în Clinica de Chirurgie Oro-Maxilo-Facială Iaşi, în perioada 1993-2005. 8 subiecţi au fost de sex feminin şi 17 de sex masculin, cu vârste cuprinse între 4 şi 40 ani. 18 cazuri au prezentat leziunea unilateral în timp ce 7 pacienţi au fost diagnosticaţi cu anchiloză temporomandibulară bilaterală.

Conform clasificării Topazian, am stadializat 25 anchiloze temporomandibulare de tip I (fuziune osoasă limitată la condil), 6 de tip II (fuziune osoasă incluzând şi incizura sigmoidă dar respectându-i o porţiune), respectiv un caz de tip III (fuziune osoasă continuă de la condilul mandibular la coronoidă) - doar pe una dintre articulaţiile temporomandibulare.

Anatomoclinic am consemnat 5 anchiloze fibroase şi 27 anchiloze osoase.

Cât priveşte etiologia, studiul efectuat ne-a permis următoarea sistematizare:

- 1 caz - artrită psoriazică;
- 3 cazuri de etiologie infecţioasă;
- 3 cazuri - secundare traumatismelor obstetricale;
- 18 cazuri - prin alte traumatisme (lovire, cădere).

Protocolul investigaţional a cuprins ortopantomografii şi examene tomodensitometrice în incidenţe axiale, coronale, precum şi reconstrucţii tridimensionale.

Protocolul terapeutic a inclus rezecţia blocului de anchiloză cu modelarea unei noi articulaţii urmată de interpoziţia de dacron (29 cazuri = 90,62%) şi completarea rezultatului chirurgical prin kinetoterapie (pasivă şi activă) postoperatorie. Menţionăm că pentru celelalte cazuri cuprinse în studiu s-au folosit pentru interpoziţie următoarele materiale:

- lambou muscular temporal (1 caz);
- lambou fasciomuscular temporal (1 caz);
- lambou fascial parietooccipital (1 caz).

În 6 cazuri au fost necesare în continuare tratamentul ortodontic şi chirurgia reconstructivă a reliefurilor osoase.

Amplitudinea deschiderii gurii testată imediat postoperator a fost în medie de 3 cm.

Mecanoterapia postoperatorie, practicată intensiv începând de la 2 săptămâni după intervenţie, a permis recuperarea deschiderii gurii la o amplitudine normală de 4 cm, fără efort sau durere, rezultatul menţinându-se şi la distanţă în timp.

Controalele postoperatorii s-au efectuat la 6 luni, 12 luni, apoi anual, pentru perioade cuprinse între 1- 12 ani, confirmând rezultatele funcţionale bune şi foarte bune cu acceptarea fără incidente a materialului sintetic folosit ca interpoziţie.

REZULTATE

Nu s-au înregistrat complicaţii imediat postoperator.

Deschiderea gurii la 6 luni postoperator a avut o amplitudine medie de 4 cm (cu 1 cm mai mult faţă de situaţia imediat postoperatorie, acest rezultat fiind obţinut incontestabil prin mecanoterapie pasivă şi activă).

Judecând prin prisma evoluţiei favorabile în timp, cu menţinerea funcţionalităţii mandibulare la intervale care au variat între 1 şi 12 ani (după cazul urmărit), putem aprecia că rezultatele obţinute au fost bune şi foarte bune.

După rezecţia blocului de anchiloză, folosirea dacronului ca material de interpoziţie a limitat scurtarea ramului ascendent mandibular şi laterodeviaţia mandibulei.

Funcţia masticatorie recăpătată a fost bună şi foarte bună, iar ocluzia dentară - conservată în cele mai multe cazuri.

Nu s-a înregistrat nici o recidivă la cazurile urmărite.

Toleranţa organismului receptor faţă de materialul sintetic folosit în interpoziţia neoarticulară a fost foarte bună, fără a consemna vreo manifestare de respingere a acestuia.

OBSERVAŢIE CLINICĂ

G.B., sex masculin, 35 ani, din mediul

rural, este spitalizat în Clinica Chirurgie Maxilo-Facială Iaşi în 2005 pentru anchiloză temporomandibulară bilaterală posttraumatică (secundară unei fracturi de mandibulă subcondiliene bilaterale survenite la vârsta de 18 ani). Clinic : distanţa interincizală la efortul de deschidere a gurii este de 3 mm, laterodeviaţie mandibulară stângă de 4 mm, dezvoltarea ramului orizontal şi a celor verticale mandibulare fiind aproape normală ca dimensiune (traumatismul s-a produs după terminarea perioadei de creştere). Tomodensitometria computerizată (fig. 1 şi 2) evidenţiază bloc osos de anchiloză ce sudează condilul la cavitatea glenoidă (pe partea dreaptă) - Topazian I - şi bloc osos de anchiloză ce sudează atât condilul cât şi incizura sigmoidă de baza craniului (pe partea stângă) - tip Topazian II. Intervenţia chirurgicală a constat în rezecţia blocului de anchiloză şi rezecţia coronoidei urmată de interpoziţia de dacron (partea dreaptă) (fig. 3), respectiv rezecţia blocului de anchiloză şi interpoziţie de lambou muscular temporal (partea stângă) (fig. 4). Rezultatul imediat postoperator s-a concretizat într-o amplitudine a deschiderii gurii de 3 cm (fig. 6 comparativ cu fig. 5 properator), iar la 1 an postoperator (după mecanoterapie) acelaşi parametru are 3,5 cm.

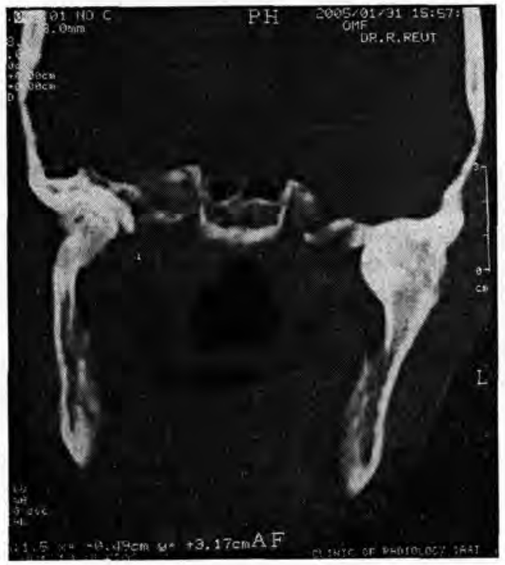


Fig. 1. CT - secţiune frontală

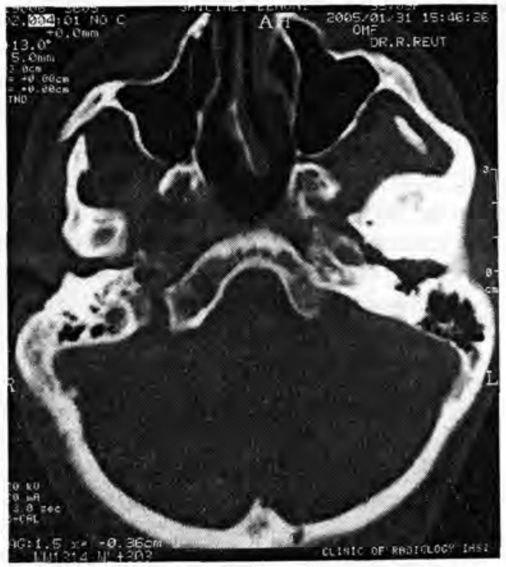


Fig. 2. CT - secţiune transversală

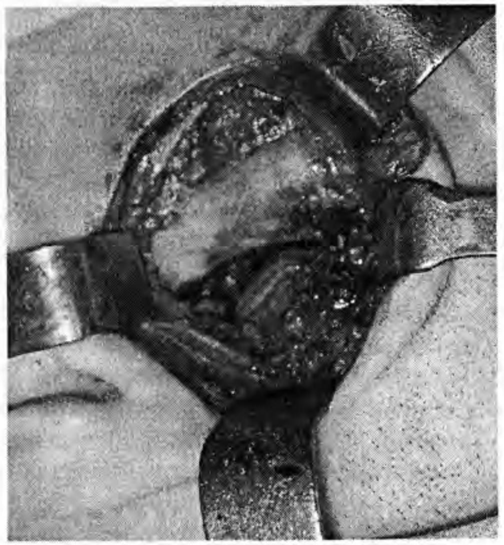


Fig. 3. Interpoziţie cu Dacron în ATM dreaptă

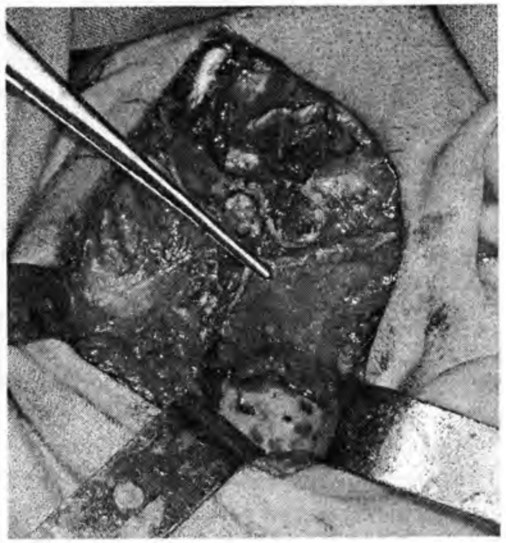


Fig. 4. Interpoziţie cu lambou muscular temporal în ATM stângă

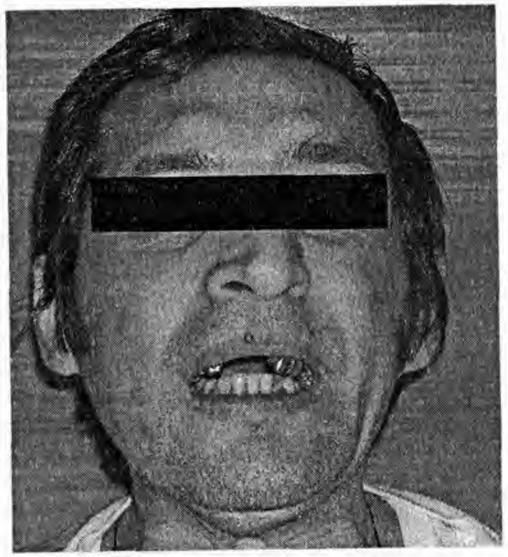


Fig. 5. Deschiderea gurii preoperator

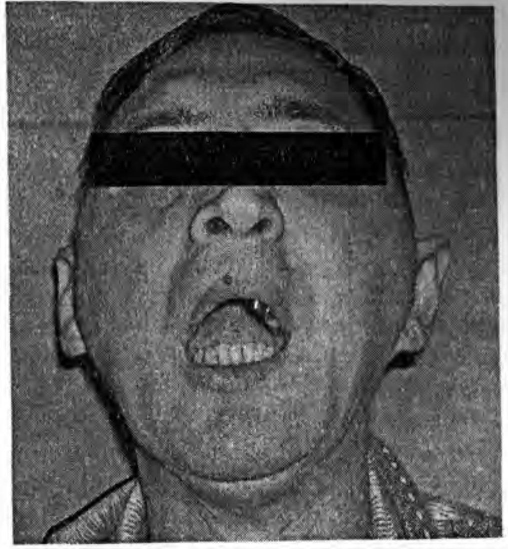


Fig. 6. Deschiderea gurii postoperator

DISCUŢII

Tratamentul anchilozei temporomandibulare (indiferent de forma anatomopatologică) este exclusiv chirurgical, cu recunoaşterea a variate tehnici chirurgicale (2).

Multitudinea căilor de abord chirurgical, numeroasele tehnici operatorii propuse, diversitatea materialelor utilizate pentru interpoziţie sau pentru a crea un nou condil articular, dovedesc că nici unul dintre procedeele sau materialele folosite nu este perfect, fiecare aducând în discuţie limite şi dezavantaje (3).

Riscul de recidivă după artroplastia fără interpoziţie (2,3,4) a reclamat necesitatea folosirii unui material (biologic sau sintetic) interpus între suprafeţele osoase, pentru a se opune coaptării prin proliferare osoasă.

Artoplastia cu interpoziţie rămâne o metodă de ales în majoritatea anchilozelor temporomandibulare în stadiul I şi II Topazian (3,5). Aprecierea imagistică preoperatorie a tipului de anchiloză este indispensabilă pentru stabilirea opţiunii terapeutice. În timp ce pentru stadiile I şi II interpoziţia este preferată, pentru stadiul III este recomandată reconstrucţia articulară prin transplant osos sau prin proteză (3) ; în acest din urmă caz, rezecţia osoasă importantă şi folosirea unui material de interpoziţie nu ar permite menţinerea înălţimii ramului ascendent, iar laterodeviaţia mandibulară nu ar fi corectată.

Materialele de interpoziţie trebuie să satisfacă câteva condiţii esenţiale : cost acceptabil şi uşor de procurat ; rezistenţă la presiune, extensie şi frecare ; tolerate de ţesuturile locale ; rezistenţă la infecţii ; să împiedice recidiva anchilozei ; să se integreze bine în structurile neoarticulare.

Materialele de interpoziţie biologice folosite până în prezent (piele, fascia lata, dura mater, cartilaj autolog, grăsime, lambou pediculat din muşchiul temporal) au antrenat câteva neajunsuri, citate de autorii care le-au utilizat (retracţii fibroase, chisturi epidermoide, degenerescenţă conjunctivă rapidă, metaplazie fibroasă a lambourilor pediculate sub acţiunea forţelor masticatorii) (1).

Şi lista materialelor sintetice de interpoziţie folosite este lungă (1), unele dintre ele ţinând de istoria chirurgiei : lamelele metalice din tantal (introduse de Ward) ; polietilena (utilizată de Gordon în 1955) ; siliconul dur (folosit pentru prima dată de Walker în 1958) ; Marlex 50 (Pennisi, 1965) ; lama acrilică folosită de Palfer-Sollier (1968) ; proplastul şi teflon - proplastul (Cook, 1972 şi Farell, 1975) ; dacronul (Gogălniceanu, 1993) ; Goretex (Wilk, 2001).

Chiar dacă siliconul rămâne probabil cel mai utilizat material sintetic de interpoziţie folosit (studiile publicate sunt neomogene, sunt raportate date de pe serii relativ mici urmărite), analiza retrospectivă efectuată prezintă experienţa serviciului nostru chirurgical, unde de aproximativ 12 ani dacronul a fost utilizat cu rezultate funcţionale bune şi foarte bune în chirurgia anchilozelor temporomandibulare. Cunoscut din 1957 cu aplicabilitate în chirurgia vasculară, dacronul este un material ce se modelează uşor, adaptându-se la suprafeţele osoase pe care le acoperă ; maleabil, moale, elastic în toate sensurile, amortizează presiunile verticale, antero-posterioare şi laterale. Pentru a împiedica migrarea sa, se fixează cu fire resorbabile iar ulterior, este penetrat şi încorporat de ţesutul conjunctiv care-l menţine în contact cu suprafaţa neocondiliană, opunându-se migrării osteoblastelor şi deci, proliferării osoase.

Nu am consemnat reacţii de corp străin la acest material de interpoziţie utilizat şi nici descompunerea sa în fragmente ; în proba timpului, dacronul s-a dovedit a fi un material rezistent, care şi-a conservat elasticitatea şi integritatea, în ciuda forţelor masticatorii la care a fost expus. Textura de dacron a jucat rolul unui adevărat fibrocartilaj de acoperire supracondiliană.

Necesitatea kinetoterapiei postoperatorii, pentru consolidarea rezultatului chirurgical, este în afara oricărui comentariu, dată fiind atrofia musculară antrenată de anchiloză - factor favorizant în limitarea deschiderii gurii imediat postoperator.

La 6 pacienţi, laterodeviaţia mandibulei şi tulburările de ocluzie au fost corectate prin tratament ortognat.

CONCLUZII

În tratamentul anchilozei temporomandibulare tip I şi II Topazian, după rezecţia blocului osos de anchiloză, interpoziţia dacronului este o procedură eficientă, puţin costisitoare, cu o tehnică relativ simplă.

Reluarea rapidă şi de durată a unei mobilităţi normale a mandibulei, precum şi absenţa complicaţiilor postoperatorii, a reacţiilor de corp străin sau a recidivei confirmă avantajele acestei metode.

BIBLIOGRAFIE

1. Simon E, Chassagne JF, Dewachter P et al. Raport sur L'ankylose temporo-mandibulaire - XXXIXᵉ Congres de la Société Francaise de Stomatologie et de Chirurgie maxillo-faciale. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2004 ; 105 (2) : 71-124.
2. Guven O. A clinical study on temporomandibular joint ankylosis. *Auris Nasus Larynx* 2000 ; 27 : 27-33.

3. Gogălniceanu D, Vicol C, Popescu E, Costan V. L'ankylose temporo-mandibulaire : méthode de traitement par l'interposition d'une texture de Dacron. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2002 ; 103 (6) : 335-343.
4. Rajgopal A, Banerji PK, Batura V, Sural A. Temporomandibular ankylosis. A report of 15 cases. *J Maxillofac Surg* 1983 ; 11 : 37-41.
5. Cartier S, Chikhani L, Favre- Dauvergne E, Bertrand JC, Guilbert F, Vaillant JM. Les ankyloses temporomandibulaires : analyse des dossiers du service et revue de la literature récente. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1994 ; 95 : 160-163.

NOUTĂŢI

TGF-β_1 STIMULEAZĂ APOPTOZA CELULELOR GLOMERULARE ÎN NEFROPATIA CU IgA

Pornind de la prezenţa de celule glomerulare apoptotice în corpusculii renali sever lezaţi în cursul nefropatiei cu IgA şi cunoscându-se rolul TGF-β_1, de inducere a apoptozei în culturi de celule mezangiale, un studiu recent urmăreşte mecanismul prin care TGF-β_1 intervine în evoluţia nefropatiei cu IgA. Au fost investigate expresia genei TGF-β_1 şi transformările apoptotice în biopsii renale prelevate de la 32 de pacienţi, în scopul stabilirii de corelaţii cu severitatea nefropatiei. Pacienţii au fost încadraţi în trei grupe, în raport de indicele de scleroză glomerulară. Metodologia de lucru a inclus morfometrie computerizată pentru evaluarea ariei corpusculilor renali, a fibrozei interstiţiale, a infiltratului limfocitar şi a modificărilor tubulo-interstiţiale. S-au practicat tehnici de biologie moleculară pentru analiza ARNm al TGF-β_1 şi al cascazei-3. Rezultatele indică faptul că activarea TGF-β_1 joacă un rol important în progresia nefropatiei cu IgA, chiar în cazul unui grad moderat de afectare glomerulară, în parte prin activarea apoptozei celulelor glomerulare. (Chihara Y, Ono H, Ishimitsu T et al. Roles of TGF-β_1 and apoptosis in the progression of glomerulosclerosis in human IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 2006 ; 65 : 385-392).

Irina-Draga Căruntu

FGF 23 : ROLUL SĂU ÎN BOALA OSOASĂ RENALĂ

Factorul de creştere fibroblastic 23 (FGF23) este un hormon peptidic, recent descris, produs cu precădere în os. El este secretat ca răspuns la încărcarea cu fosfor din alimentaţie, iar principala sa funcţie este de a favoriza excreţia urinară de fosfat şi de supresie a sintezei renale a vitaminei D active (1,25D). Astfel, FGF 23 joacă un rol important în menţinerea homeostaziei sistemice a fosfatului. În stadiile avansate ale bolii renale cronice (CDK), rinichiul nu poate excreta surplusul de fosfat, nici chiar în prezenţa unor niveluri foarte mari de FGF23. Aceasta are drept consecinţă hiperfosfatemia, niveluri scăzute de 1,25D, ceea ce stimulează sinteza de hormon paratiroidian (PTH), conducând la hiperparatiroidism secundar. La pacienţii dializaţi cronic, fără funcţie renală reziduală, nivelurile de FGF 23 devin extrem de mari, stimulate de terapia cu vitamină D, precum şi de nivelurile mari din ser ale fosfaţilor şi ale PTH. Cercetările recente au demonstrat că nivelul seric al FGF 23 poate fi folosit drept marker pentru predicţia apariţiei în viitor a hiperparatiroidismului refractar şi a răspunsului la terapia cu vitamina D la pacienţii dializaţi. În plus, este speculat şi un presupus rol protector al FGF23 împotriva calcificărilor. Sunt necesare studii ulterioare pentru elucidarea mecanismelor de acţiune ale FGF 23 pentru a-i înţelege variatele roluri în tulburările de la nivelul osului şi ale metabolismului mineral din CDK (Fukagawa M, Kazama JJ. FGF23 : its role in renal bone disease. *Pediatr Nephrol* 2006 ; 21 (12) : 1802-1806).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

STUDIU CLINICO-STATISTIC DESPRE TRANSPOZIŢIA CANINULUI PE UN LOT DE PACIENŢI TRATAŢI ORTODONTIC

Ecaterina Ionescu[1], Ioana Duduca[1], Elena Preoteasa[2], Ioana Suciu[3], Cristina Drăgoi[4]
Universitatea de Medicina şi Farmacie "Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicina Dentară
1 Catedra de Ortodonţie şi Ortopedie Dento-facială
2 Catedra de Proteză Mobilă
3 Catedra de Endodonţie
4 REI-ASE Bucureşti

CANINE TRANSPOSITION STUDY ON A GROUP OF PACIENTS ORTHODONTICALLY TREATED (Abstract) : The dental transposition is an eruption anomaly, which occurs in this process towards the final stage and that represents the switching of 2 teeth that are next to each other. The tooth that most often is involved in transposition is the canine, most frequently the upper one, which switches places either with the first premolar either with the lateral incisor. Under a clinical aspect, the transposition can be total (complete) or partial (incomplete), the latter reported both for crowns and roots. The clinical manifestation of the anomaly imposes the characteristic signs and the individualized therapeutical attitude. The dental transposition must be differentiated within the eruption anomalies from the transmigration, which defines the displacement of a tooth inside the bone beyond the median line, this tooth usually being the lower canine. Our study, which was conducted on a small group of 34 patients, shows the results of the analysis of the anomaly versus the gender, the type of the transposition, the affected maxillary etc. **Key words** : CANINE, TRANSPOSITION, PREMOLAR, INCISOR

Anomalia ce caracterizează schimbarea (inversarea) locului a 2 dinţi vecini este cunoscută sub denumirea de transpoziţie dentară. Procesul transpoziţiei interesează, de regulă, caninul, şi în special caninul superior, care îşi poate schimba locul fie cu primul premolar, fie cu incisivul lateral.

Tabloul clinic al transpoziţiei dentare se prezintă sub două entităţi net diferenţiate :

- Transpoziţia totală sau completă - când dintele îşi inversează în totalitate locul cu vecinul său şi se găseşte aliniat pe arcadă pe locul acestuia (fig. 1) ;
- Transpoziţia parţială sau incompletă - când cei 2 dinţi sunt situaţi unul în dreptul celuilalt, iar linia arcadei trece printre ei. Mai rar, unul dintre ei se găseşte pe linia arcadei, iar celălalt este situat distopic, vestibular sau oral. Transpoziţia parţială mai poate îmbrăca şi aspecte particulare, respectiv inversarea să intereseze numai coroanele sau numai rădăcinile (1,2) (fig. 2, 3).

SCOPUL LUCRĂRII

Autorii şi-au propus ca prin rezultatele obţinute în urma analizei şi observaţiilor pe un lot de pacienţi cu transpoziţie dentară trataţi ortodontic să constate concordanţa sau neconcordanţa cu datele existente în literatură, oferind astfel o imagine reală a acestei anomalii.

MATERIAL ŞI METODĂ

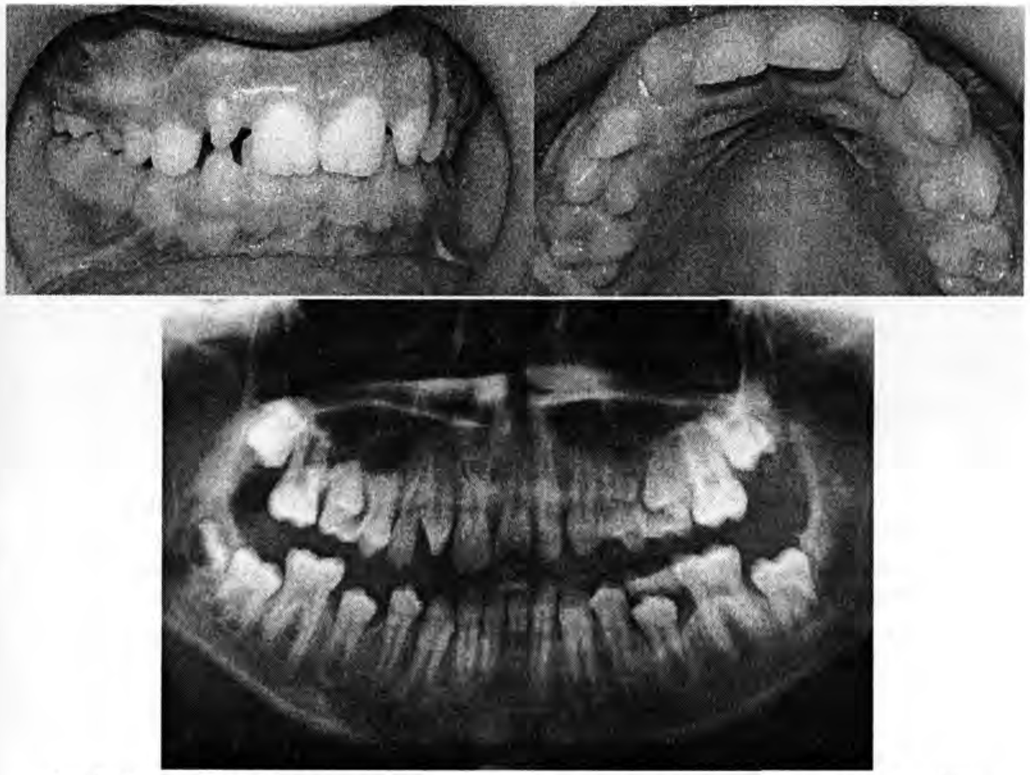


Fig. 1. Transpoziţie completa canin/incisiv lateral pe hemiarcada dreapta superioara cu rotaţia caninului de 90°

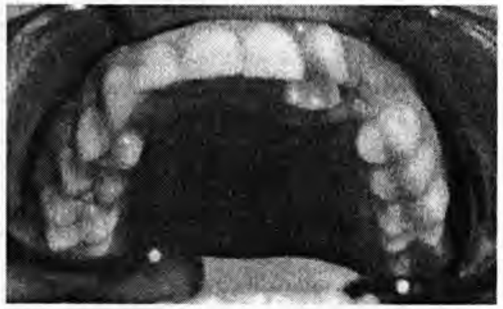


Fig. 2. Transpoziţie incompleta canin/incisiv lateral superior stânga

În cadrul studiului, autorii s-au axat numai pe analiza şi observaţia clinică şi paraclinică (examen radiologic), dat fiind că anomalia este bine conturată şi evidentă sub aspect clinic.

A fost studiat un lot mic, de 34 pacienţi, dat fiind că transpoziţia dentară nu este o anomalie frecvent întâlnită în rândul anomaliilor dentare şi/sau dento-maxilare. La aceştia s-au avut în vedere câţiva parametri cum ar fi : sexul, forma clinică a transpoziţiei, localizarea, dintele cu care caninul îşi schimbă locul etc.

REZULTATE

Din totalul de 34 de pacienţi cu transpoziţie de canin, 27 au fost de genul feminin (79,41%) iar restul de 7 pacienţi au fost de genul masculin (20,59%). Observaţiile noastre, pe acest parametru, concordă cu datele din literatura de specialitate, care atestă anomalia predominând la sexul feminin (3). Din cei 34 de pacienţi în studiu, 32 au prezentat anomalia pe maxilarul superior (94,11%) iar la 2 pacienţi s-a evidenţiat fenomenul transpoziţiei dentare la arcada inferioară (5,88%) (fig. 3).

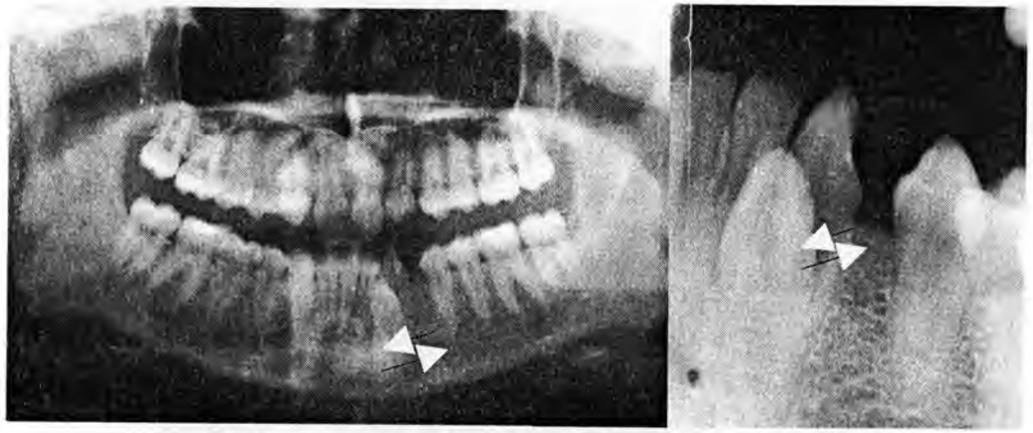


Fig. 3. Transpoziţie totală canin/incisiv lateral inferior stânga

Referiri despre transpoziţia de canin inferior am întâlnit şi în literatura de specialitate cam în acelaşi context; se pare că aceasta îmbracă un aspect particular legat de faptul că inversarea caninului se realizează invariabil doar cu incisivul lateral şi are o frecvenţă mult mai mică în raport cu maxilarul (3) (fig. 3 şi 4).

În ceea ce priveşte preferinţa caninului superior pentru unul dintre vecinii săi, majoritatea transpoziţiilor noastre au fost canin/premolar 1, respectiv 28 de cazuri din totalul de 34 (82,35%), restul de 6 cazuri au fost canin/incisiv lateral (17,65%).

Majoritatea pacienţilor din lotul studiat au prezentat transpoziţii unilaterale, respectiv 30 de pacienţi din totalul de 34 de pacienţi (88,24%) restul de 4 pacienţi au avut transpoziţii bilaterale (11,76%) (fig. 5).

Dintre pacienţii cu transpoziţii unilaterale, 3 cazuri (8,82%) au prezentat anomalia în forma sa completă (2 cazuri la arcada superioară: un caz de transpoziţie canin/premolar 1, un caz de transpoziţie canin/incisiv lateral şi 1 caz la arcada inferioară, respectiv transpoziţie canin/incisiv lateral) restul fiind transpoziţii incomplete (91,18%) (fig. 1, 4, 6).

Transpoziţiile, atât cele unilaterale cât şi cele bilaterale, au fost toate sub forma de transpoziţii parţiale în varianta clasică (un dinte în dreptul celuilalt). Nu am evidenţiat în lotul nostru nici un caz de transpoziţie parţială atipică (coronară sau radiculară) deşi în literatură sunt citate şi astfel de cazuri (6). Exceptând acest din urmă aspect, celelalte rezultate ale studiului nostru se păstrează în limitele observaţiilor întâlnite în literatură (3,5).

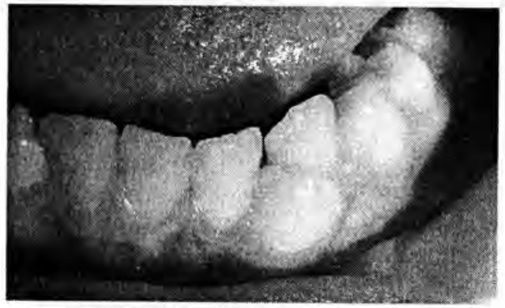


Fig. 4. Transpoziţie totală canin/incisiv lateral la arcada inferioară pe hemiarcada stângă

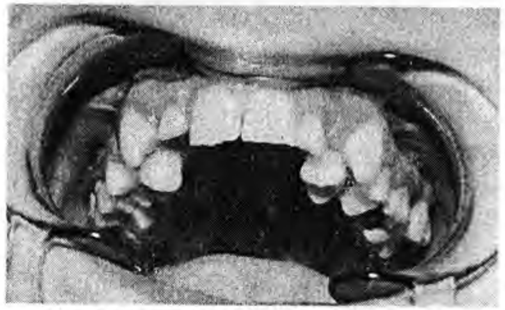


Fig. 5. Transpoziţie incompletă bilaterală superioară canin/premolar I

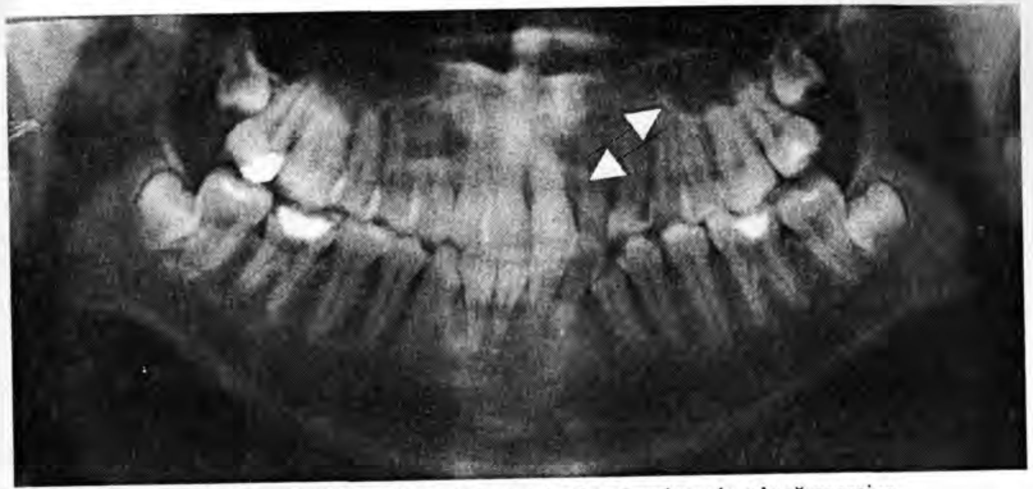


Fig. 6. Transpoziţie totală canin/premolar I pe hemiarcada stângă superior

Din rândul pacienţilor cu transpoziţie unilaterală (30 de pacienţi) 19 pacienţi au prezentat anomalia pe partea stângă (63,33%), cu o repartizare aproape egală pentru ambele sexe; rezultatele noastre fiind similare altora publicate anterior (3,4).

CONCLUZII

Din observaţiile studiului nostru, care s-a realizat, aşa cum am precizat, pe un lot mic (34 de pacienţi) cu transpoziţie de canin trataţi ortodontic se desprind următoarele:

1. transpoziţia se regăseşte într-o proporţie mai mare la genul feminin (într-un raport de ~ 4/5). Aceasta poate fi însă o observaţie relativă având în vedere adresabilitatea mai mare a genului feminin la tratament;
2. majoritatea cazurilor de transpoziţie s-au întâlnit la maxilarul superior;
3. transpoziţia de canin la arcada inferioară are o frecvenţă mult inferioară celei de pe maxilar.
4. la arcada inferioară caninul îşi schimbă locul doar cu incisivul lateral
5. la arcada superioară transpoziţiile au implicat mai ales caninul şi primul premolar;
6. majoritatea transpoziţiilor au fost unilaterale şi în forma incompletă, cu localizare predominent pe partea stângă ;
7. nu au existat modificări morfologice sau structurale ale dinţilor aflaţi în procesul transmigraţiei ci doar modificări ale poziţiei acestora.

BIBLIOGRAFIE

1. Korkhaus G. Semeiologie des anomalies dento-maxilo-faciales. *Orthodont Franc* 1956; 27: 107-112.
2. Chateau M. *Ortopedie dento-faciale*. Paris: Masson et Cie, 1964.
3. Plunkett DJ, Dysart PS, Kardos TB, Herbison GP. A study of transposed canines in a sample of orthodontic patients. *Br J Orthodontics* 1998, 25: 203-208.
4. Becker A, Smith P, Bahor R. The incidence of the anomalous maxillary lateral incisors in relation to palatally-displaced cuspids. *The Angle Orthodontist* 1993; 51: 24-29.
5. Brin I, Becker A, Zilberman Y. Resorbed lateral incisors adjacent to impacted canines have normal crown size. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1993; 104: 60-66.
6. Boboc Gh. *Anomaliile dento-maxilare*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1971, 37-39.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

MEDICINĂ DENTARĂ

CAZURI CLINICE

RECONSTITUIRE CORONO-RADICULARĂ CU PIVOT ARMAT CU FIBRE DE STICLĂ. CAZ CLINIC

Anca Mihaela Viţalariu[1], Magda Antohe[2], Delia Bahrim[2], Monica Tatarciuc[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Disciplina Tehnologia Protezelor Dentare
2 Disciplina Clinica şi Terapia Edentaţiei Parţiale Întinse

A MAXILARY PREMOLAR RECONSTRUCTION WITH A GLASS FIBER REINFORCED POST (Abstract) : This paper presents the case of a 37 years old female patient who needed a reconstruction of an endodontic treated second maxilary premolar. The patient presented large areas of oclusal abrasion caused by bruxism, therefore the solution consisted of a reconstruction with a non-metallic post reinforced with glass fibers. In such cases, the excesive occlusal forces developed by bruxism can produce a radicular fracture if the tooth would be reconstructed with a rigid metallic post. The glass-fiber reinforced post has some important qualities, which render it more suitable in most clinical cases : it is easy to use ; has the ablity to bond with restaurative resins ; decreases the risk of tooth fracture and provides better esthetics **Key words** : GLASS FIBER REINFORCED POST, METALLIC POST, ENDODONTICALLY TREATED TEETH, BRUXISM, ABRASION

Reconstituirea dinţilor trataţi endodontic era realizată, până în urmă cu douăzeci de ani, aproape în exclusivitate cu pivoturi metalice turnate sau prefabricate. Numeroasele lor dezavantaje (rigiditate crescută, risc de coroziune, îndepărtare dificilă din rădăcină, deficit estetic) au determinat apariţia pivoturilor nemetalice realizate din materiale compozite armate cu fibre de carbon, cuarţ sau sticlă. Datorită compoziţiei lor chimice aceste pivoturi au modulul de elasticitate (49 GPa) foarte apropiat de cel al dentinei (20 Gpa) şi, în consecinţă, un comportament biomecanic asemănător acesteia sub acţiunea forţelor ocluzale (1,2). Cercetările experimentale efectuate in vivo şi in vitro au demonstrat că materialul din care este realizat pivotul radicular influenţează rezistenţa şi, mai ales, modalitatea de fracturare a dinţilor cu reconstituiri corono-radiculare (3,4,5,6). Pivoturile metalice determină frecvent apariţia fracturilor radiculare verticale ireparabile, care duc inevitabil la extracţia dintelui respectiv, în timp ce pivoturile nemetalice armate cu fibre au un efect protectiv asupra rădăcinii, fracturile apărând mai rar şi fiind în majoritatea situaţiilor reparabile (7,8, 9).

PREZENTAREA CAZULUI

Pacienta A.M. în vârstă de 37 de ani a solicitat reconstituirea dintelui 2.5, care prezenta o leziune odontală coronară întinsă în suprafaţă şi profunzime. Examenul clinic a evidenţiat prezenţa unei abrazii accentuate generalizate, cauzată de bruxism (fig. 1). Această constatare a determinat alegerea ca soluţie terapeutică a unei reconstituiri corono-radiculare cu pivot nemetalic armat cu fibre de sticlă (Snowlight/ Carbotech) pentru a reduce riscul apariţiei unei fracturi radiculare sub acţiunea forţelor ocluzale parafuncţionale cauzate de bruxism.

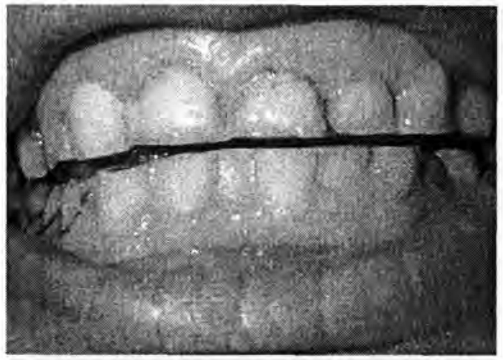


Fig. 1. Abrazie generalizată accentuată

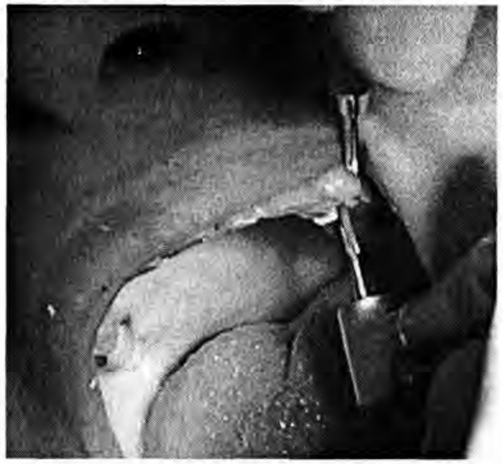


Fig. 3. Prepararea lojei radiculare

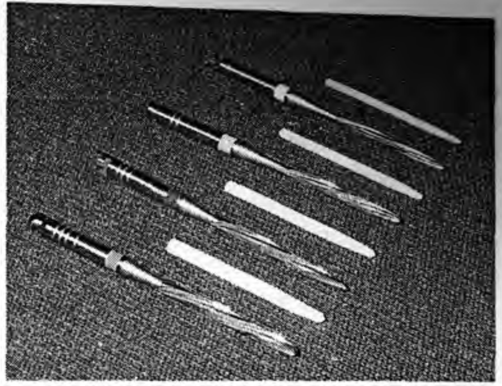


Fig. 2. Pivoturile şi frezele calibrate din trusa Snowlight

După verificarea corectitudinii tratamentului endodontic prin examen radiologic, s-a stabilit lungimea de lucru în vederea realizării reconstituirii corono-radiculare.

Pivoturile Snowlight sunt disponibile în patru diametre diferite : 1 mm, 1.2 mm, 1.4 mm şi 1.6 mm. În vederea obţinerii unei calibrări perfecte a lojei la diametrul pivotului radicular ales, firma producătoare (Carbotech) furnizează şi instrumentarul rotativ adecvat, frezele având un cod de culori care marchează corespondenţa la o anumită dimensiune de pivot (fig. 2).

În cazul clinic de faţă, fiind vorba despre un premolar secund superior, s-a optat pentru un pivot cu diametrul de 1.2 mm, iar prepararea lojei radiculare (fig. 3) a fost realizată cu freza corespunzătoare acestei dimensiuni (cod de culoare galben).

Lungimea pivotului a fost stabilită atât în raport cu imaginea radiografică, cât şi

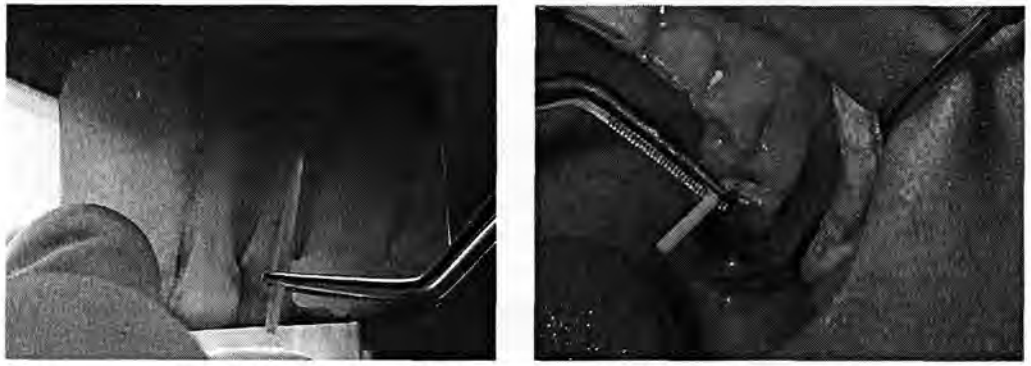


Fig. 4. Stabilirea lungimii pivotului : a) pe radiografie, b) intraoral

prin verificare endocanalară (fig. 4).

După fixarea reperului ocluzal cu ajutorul pensei dentare, pivotul a fost secţionat la dimensiunea stabilită, cu ajutorul unui disc diamantat activ pe muchie.

Pregătirea în vederea cimentării a constat în ştergerea cu alcool şi uscarea pivotului, precum şi în uscarea lojei radiculare cu conuri de hârtie.

Fixarea pivotului s-a realizat cu un ciment din categoria compomerilor: PermaCem Smartmix/DMG Hamburg. Acesta are un sistem de mixare automat, este radioopac, eliberează fluor, protejează substructura organică faţă de variaţiile termice intraorale şi eliberează o cantitate redusă de căldură în timpul reacţiei de priză (fig. 5).

PermaCem
Smartmix
DMG

Fig. 5. Cimentul PermaCem

Cimentarea propriu-zisă diferă de metoda clasică, aplicarea cimentului realizându-se doar pe suprafaţa pivotului, după care acesta este introdus în loja radiculară (fig. 6). Se lasă să facă priză timp de două minute, apoi se îndepărtează excesul cu mişcări delicate.

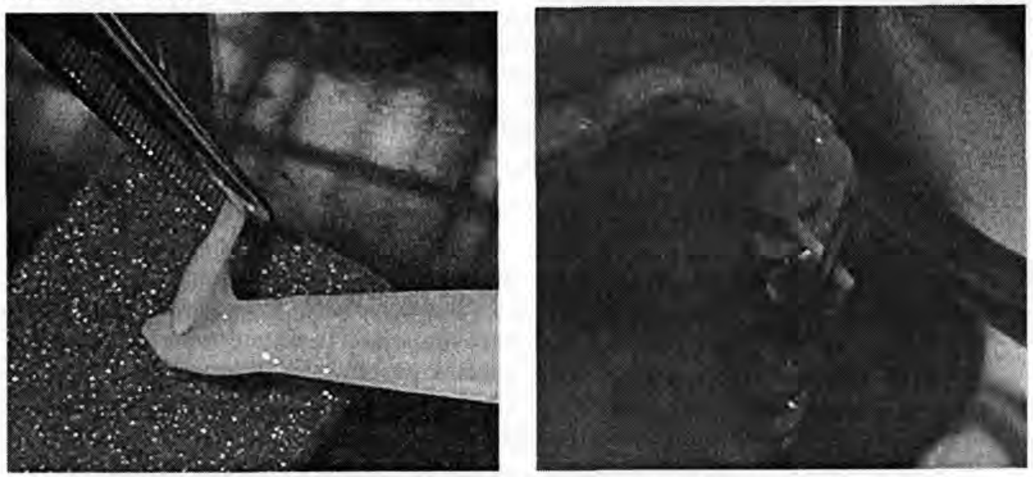


Fig. 6. a) Aplicarea cimentului pe suprafaţa pivotului, b) Inserarea pivotului

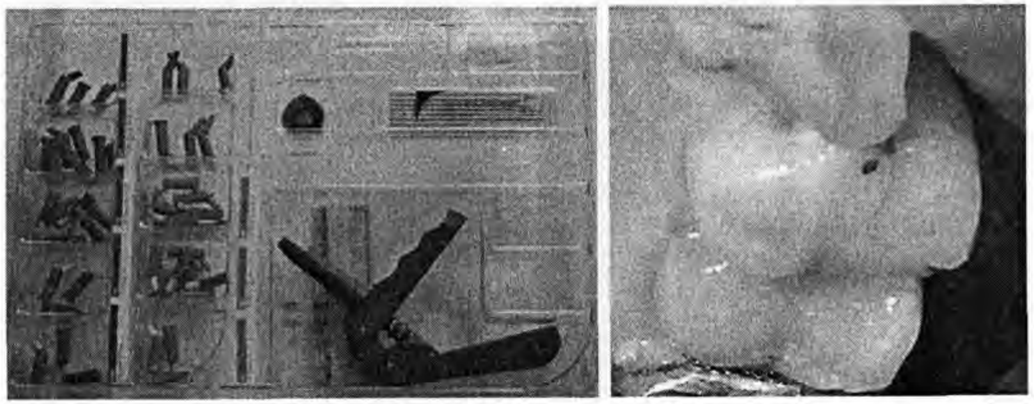


Fig.7. a) Trusa CeramX, b) Aspectul final al reconstituirii

După priza completă a cimentului de fixare, care are loc după cinci minute de la aplicare, s-a realizat reconstituirea morfofuncţională coronară din CeramX/Dentsply (fig. 7), un material fotopolimerizabil de ultimă generaţie cu nano-particule ceramice, care-i conferă o rezistenţă foarte bună la fractură. Această caracteristică principală îl recomandă ca soluţie optimă pentru realizarea reconstituirii coronare în cazul unui pacient cu bruxism.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Pivoturile nemetalice armate cu fibre prezintă o adeziune chimică foarte bună la compozitele utilizate pentru realizarea reconstituirilor coronare şi la cimenturile duale pe bază de răşini cu care se fixează, datorită faptului că matricea în care sunt inclavate fibrele este tot din răşină compozită. Ca urmare a acestei adeziuni chimice între elementele reconstituirii (pivot/ciment de fixare/compozit pentru reconstituirea coronară), aceasta se comportă ca un tot unitar sub acţiunea forţelor ocluzale. Acest comportament biomecanic se datorează în mare parte şi faptului că modulul de elasticitate al materialelor compozite din care sunt realizate elementele reconstituirii este foarte apropiat de cel al dentinei (10,11).

În afară de marele avantaj că reduc riscul de producere al fracturilor radiculare, pivoturile nemetalice armate cu fibre de sticlă se impun în practica odontologică conservatoare şi datorită altor calităţi: radio-opacitate, capacitatea de transmitere a luminii, culoare asemănătoare structurilor dentare naturale, parametri biomecanici superiori conferiţi de fibrele de siliciu îmbogăţite cu zirconiu înglobate într-o matrice de răşină poliesterică care are rol de absorbţie a solicitărilor funcţionale (12,13).

Calităţile menţionate au constituit principalul argument în alegerea pivoturilor cu fibre de sticlă pentru soluţionarea cazului clinic prezentat.

Rezultatul clinic obţinut a fost reprezentat de o reconstituire compozită omogenă, realizată într-o singură şedinţă, perfect integrată biomecanic şi biologic.

BIBLIOGRAFIE

1. Asmussen E, Peutzfeldt A, Heitmann T. Stiffness, elastic limit and strength of newer types of endododontic posts. *J Dent* 1999; 27: 275-278.
2. Maccari PC, Conceicao EN, Nunes MF. Fracture resistance of endodontically treated teeth restored with three different prefabricated esthetic posts. *J Esthet Restor Dent* 2003: 15: 25-30.
3. Butz F, Lennon A, Heydecke G, Strub JR. Survival rate and fracture strength of endodontically treated maxillary incisors with moderate coronal defects restored with different post-and-core systems: an in vitro study. *J Prosthodont* 2001; 14: 58-64.
4. Viţalariu AM. Studiu privind influenţa protezelor unidentare asupra suportului dento-parodontal. *Teză de doctorat*, Iaşi, 2004.
5. Cormier CJ, Burns DR, Moon P. In vitro comparison of the fracture resistance and failure mode of fiber, ceramic and conventional post systems at various stage of restoration. *J Prosthodont* 2001; 10: 26-36.
6. Ferrari M, Vichi A, Garcia-Godoy F. Clinical evaluation of fiber-reinforced epoxy resin posts and cast post and cores. *Am J Dent* 2000; 13: 15B-18B.
7. Viţalariu AM, Comăneci R, Tatarciuc MS. Prevenirea fracturilor radiculare cu ajutorul pivoturilor armate cu fibre de sticlă. *Rev Med Chir* 2005; 109 (2): 406-411.

8. Malferrari S, Monaco C, Scotti R. Clinical evaluation of teeth restored with quartz fiber reinforced epoxy resin posts. *Int J Prosthodont* 2003 ; 16 : 39-44.
9. Ottl P, Lauer H-CH. Success rates for two different types of post-and-cores. *J Oral Rehabil* 1998 ; 25 : 752.
10. Mannocci F, Sherriff M, Watson TF. Three-point bending test of fiber posts. *J Endod* 2001 ; 27 (12) : 758-761.
11. Kimmel SS. Restoration and reinforcement of endodontically treated teeth with a polyethylene ribbond and prefabricated fiberglass post. *Gen Dent* 2000 ; 48 : 700-706.
12. Tatarciuc MS, Panaite S. *Tehnologia protezelor unidentare.* Iaşi : Casa de Editură Venus, 2001.
13. Qualtrough AJE, Mannocci F. Tooth-colored post systemy : a review. *Oper Dent* 2003 ; 28 : 86-91.

NOUTĂŢI

KNIFOLONA, UN INHIBITOR SELECTIV AL METABOLISMULUI LEUCOTRIENELOR

O contribuţie importantă în generarea bronhospasmului şi inflamaţiei o au diferiţii autacoizi eliberaţi la nivelul căilor respiratorii, dintre care fac parte şi leucotrienele. Knifolona este un derivat fenilantrachinonic izolat din rădăcinile speciei *Kniphofia foliosa* Hochst. (*Asphodelaceae*). Wube at al. au studiat *ex vivo* influenţa knifolonei asupra sintezei de leucotriene şi asupra activitaţii 12-lipoxigenazei, 1- şi 2-ciclooxigenazei. Knifolona s-a dovedit a fi un inhibitor al biosintezei leucotrienelor (IC_{50} = 4,2 μM) şi un inhibitor slab al 12-lipoxigenazei şi 1-, 2-ciclooxigenazelor. Având în vedere faptul ca nu au fost evidenţiate proprietaţi antioxidante pentru knifolona, efectul inhibitor asupra biosintezei de leucotriene s-ar putea datora fie capacităţii sale de a inhiba proteina de activare a 5-lipoxigenazei, fie capacităţii sale de a acţiona ca un inhibitor competitiv al 5-lipoxigenazei (Wube AA, Bucar F, Asres K et al. Knipholone, a selective inhibitor of leukotriene metabolism. *Phytomedicine* 2006 ; 13 : 452-456).

Anca Miron

FACTORII DE RISC PENTRU DIFTERIE LA ADULŢI : PREVALENŢA PE SEXE ŞI VARIABILELE SOCIALE

Recente izbucniri epidemice de difterie au atras atenţia reemergenţa acestei boli. Studiul a investigat susceptibilitatea la difterie în nordul Germaniei şi implicit a analizat relaţia între sexul pacienţilor şi factorii sociali. Lotul de studiu a fost alcătuit din 4275 persoane. Prin ELISA s-a testat anticorpii de tip IgG anti toxina difterică (titrul IgG < 0.1 U/mL). Prevalenţa susceptibilităţii la difteria a fost 32.4%. Analiza multivariată a relevat ca femeile sunt susceptibile în proporţie de 45%. Femeile care nu au primit vaccin în ultimii 10 ani sunt de 4 ori mai mult susceptibile la difterie, comparativ cu barbaţii care nu au primit vaccin antidifteric. Nu s-a identificat nici un factor social de risc pentru susceptibilitatea la difterie. Persoanele de vârstă mijlocie sunt mai expuse la a contracta aceasta infecţie. Seroconversia este absentă în special la femei, în comparatie cu bărbaţii, ceea ce poate fi explicat, parţial, prin răspunsul imun specific sexelor, după vaccinare. Se impun campanii de informare pentru a optimiza educaţia medicală a publicului privind difteria şi complicaţiile acestei boli infecţioase (Völzke H, Kloker KM, Kramer A, Guertler L, Dören M, Baumeister SE, Hoffmann W, John U, Susceptibility to diphtheria in adults : prevalence and relationship to gender and social variables. *Clin Microbiol Infect* 2006 ; 12 : 961-964).

Ramona Ursu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

ASPECTE DIN EPIDEMIOLOGIA HEPATITEI VIRALE B, ÎN JUDEŢUL IAŞI, ÎN PERIOADA 1990-2005

Elena Duca[1], **Alina Manole**[2], **M. Hurmuzache**[3], **A. Ivan**[2]
Autoritatea de Sănătate Publică Iaşi
1 Compartimentul de Epidemiologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Asistenţa Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie
3 Clinica de Boli Infecţioase

EPIDEMIOLOGY OF VIRAL HEPATITIS B IN THE IASI COUNTY IN THE INTERVAL 1990-2005 (Abstract). Viral hepatites and especially hepatitis B (HVB) continue to represent major health problems. In Romania, the morbidity from HVB is still 3 to 5 times higher than in Western Europe and North America. In the Iasi County, the effectiveness of the preventive measures is proven by a curve of morbidity values close to or even below those recorded at national level. As a result of the preventive interventions, in the interval 1996-2005, the morbidity from HVB was lower in all age groups as compared to the interval 1990-1995. The significant decrease in morbidity following the introduction of a vaccination program and the preservation of a constantly descending trend reflect the favourable change in the epidemiological process of HVB. **Key words**: EPIDEMIOLOGY, HEPATITIS B, PREVENTION, VACCINATION, HIGH RISK GROUPS

Hepatita virală B (HVB) ocupă un loc principal între cauzele de morbiditate, mortalitate şi pierderi economice, atât la nivel naţional cât şi mondial (1,2,3).

Virusul hepatitei B (VHB) este deosebit de rezistent în mediul ambiental şi faţă de acţiunea agenţilor decontaminanţi, iar prezenţa sa în sânge şi alte produse organice ale bolnavilor şi purtătorilor sănătoşi cronici, favorizează transmiterea în populaţia generală şi, îndeosebi, la grupurile cu risc crescut, comportamental sau ocupaţional (4,5).

HVB are răspândire universală, cu diferenţe ale nivelurilor de prevalenţă, de la o zonă geografică la alta. Astfel, România se situează în zona cu prevalenţă medie, cu o rată a stării de purtător de VHB de 7-9% în populaţia generală şi cu valori mult mai ridicate în grupurile cu risc crescut. Între acestea, un loc principal, în ce priveşte starea de purtător de VHB, îl ocupă personalul medico-sanitar din serviciul de sănătate publică (5,5%), laborator (6,4%), stomatologie (8,2%), boli interne (9,4%), obstetrică-ginecologie (16,7%) şi chirurgie (30,7%).

Deşi doza infectantă a VHB este relativ crescută (0,1 ml sânge faţă de numai 0,0004 pentru HIV), transmiterea este favorizată de multiplele comportamente populaţionale (relaţii sexuale neprotejate, drogare pe cale intravenoasă cu seringi contaminate, tatuajul etc.), practici cu risc nosocomial şi transferul vertical de la mamele purtătoare de VHB.

MATERIAL ŞI METODE

În studiul nostru, am inclus informaţiile obţinute din evidenţele disponibile la nivelul Centrului de Calcul şi Statistică Sanitară al MSP, ale Autorităţii de Sănătate Publică Iaşi şi prin anchetele realizate de epidemiologi (6,7,8).

Metodele folosite pentru culegerea, prelucrarea şi interpretarea datelor privind procesul epidemiologic al HVB, pentru perioada luată în studiu, au fost cele epidemiologice, statistico-matematice şi computerizate.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

1. Incidenţa hepatitelor virale de toate cauzele comparativ cu HVB, în România

În perioada 1990-2005, valorile de incidenţă ale hepatitelor virale (HV) au înregistrat o scădere semnificativă până în 1992, pe seama intervenţiei preventionale asupra procesului epidemiologic al hepatitei virale A (HVA), cu transmitere predominant enterală.

În perioada 1992-2005, morbiditatea prin HV de toate cauzele a înregistrat o tendinţă de evoluţie ciclică multianuală, pentru ca în 2003, 2004 şi 2005, să se semnaleze o reducere a incidenţei spre valori de 50 faţă de aproximativ 200-300 de cazuri la 100.000 loc., în anii 1990-1992.

Reducerea valorilor de morbiditate globală, raportată pentru HV de toate cauzele, a fost determinată de rezultatele programelor educaţionale şi de asistenţă preventională cu impact deosebit de favorabil pentru HVA.

Pentru HVB, s-a semnalat, de asemenea, o tendinţă susţinută de reducere a incidenţei la 100.000 loc., de aproximativ 5 ori (de la 34,0 la 7,5$^{0}/_{0000}$ loc.)

Deşi valorile morbidităţii prin HVB în România continuă să depăşească de 3-5 ori pe cele din Europa Occidentală şi America de Nord, tendinţa favorabilă înregistrată, îndeosebi, în ultimii 4-5 ani, evidenţiază eficienţa intervenţiilor preventionale (testarea riguroasă a donatorilor de sânge, măsurile legislative pentru evitarea infecţiilor nosocomiale cu VHB ; utilizarea seringilor de unică folosinţă, în mediul intra şi extraspitalicesc ; ameliorarea metodelor şi practicilor pentru diagnosticul serologic al HV şi introducerea vaccinării anti-HVB în Programul Naţional Extins de Imunizări (fig. 1) (9,10,11).

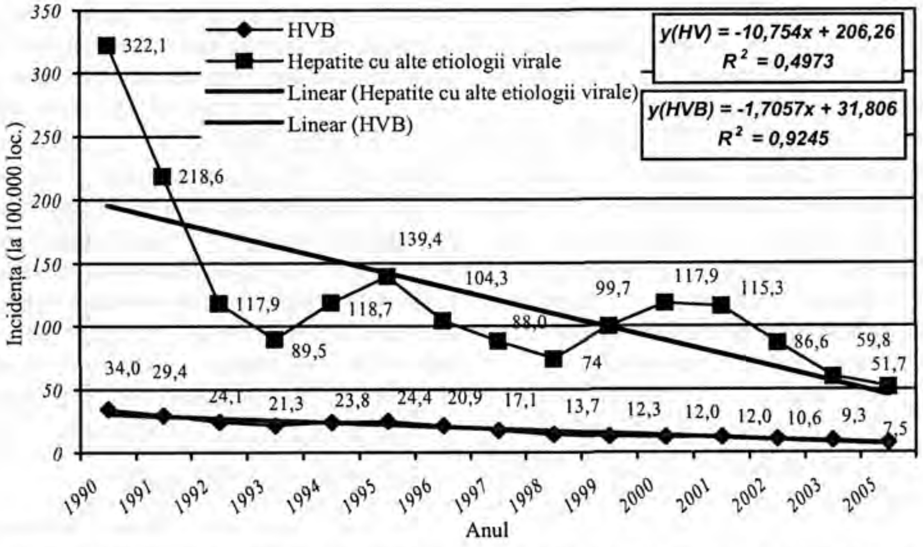


Fig. 1. Incidenţa cazurilor de hepatite virale cu alte etiologii, comparativ cu cele cauzate de virusul hepatitei B (după : MSP - Centrul de Calcul şi Statistică Sanitară)

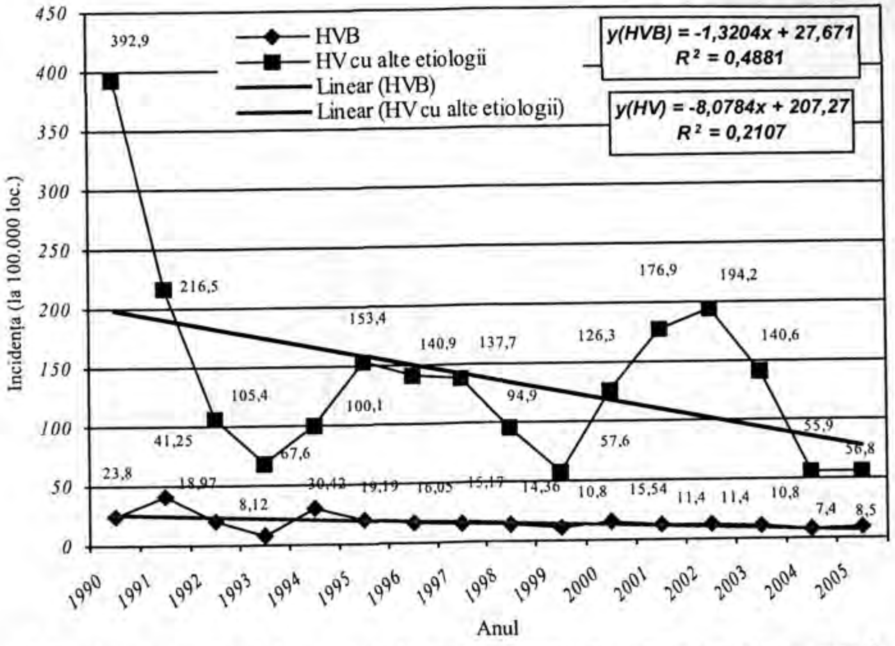


Fig. 2. Incidenţa cazurilor de hepatite virale cu alte etiologii, comparativ cu cele cauzate de virusul hepatitei B, în judeţul Iaşi, în perioada 1990-2005

2. Incidenţa cazurilor de hepatite virale cu alte etiologii, comparativ cu cele cauzate de virusul hepatitei B, în judeţul Iaşi, în perioada 1990-2005

Curba morbidităţii prin HV cu alte etiologii decât VHB a înregistrat, pe ansamblul perioadei luate în studiu, tendinţe asemănătoare cu situaţia la nivel naţional, dar cu valori mai crescute, îndeosebi datorită cazurilor de HVA înregistrate uneori în manifestări epidemice.

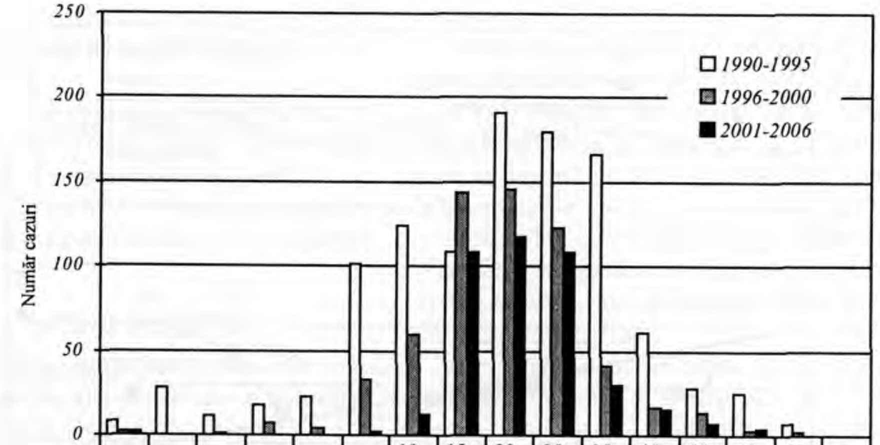
Valorile incidenţei, la 100.000 loc., pentru HV cu alte etiologii decât VHB, au înregistrat ascensiuni epidemice, cu valori apropiate de media naţională, în 1990 (329,9$^{0}/_{0000}$) şi 1991 (216,5$^{0}/_{0000}$) şi peste aceasta, cu valori mult crescute în toţi ceilalţi ani, cu un puseu epidemic puternic (194,2$^{0}/_{0000}$) în 2002, pentru a înregistra o reducere semnificativă (p=0,05) în 2004 şi 2005.

Măsurile de prevenţie anti-HVB, cu impact naţional, şi-au evidenţiat eficienţa prin marcarea unei curbe a morbidităţii prin HVB, cu valori apropiate sau sub nivelul celor înregistrate la nivel naţional (p=0,05) (fig. 2).

3. Evaluări epidemiologice ale distribuţiei pe grupuri de vârstă a cazurilor de hepatită virală B, raportate în judeţul Iaşi

În perioada 1990-2005, HVB a afectat toate grupurile de vârstă, cu diferenţe semnificative de la un an la altul şi cu o pondere deosebită pentru grupurile adolescenţilor, tinerilor adulţi şi ale celor cu vârsta de până la 40 de ani.

Evaluarea datelor de morbiditate, în raport cu particularităţile procesului epidemiologic al HVB, arată că acestea reflectă comportamentele şi practicile cu risc major în transmiterea VHB. Dacă riscurile transmiterii verticale, prin transfuzii şi nosocomiale s-au redus mult, au căpătat pondere deosebită cele care privesc relaţiile sexuale neprotejate, drogarea pe cale intravenoasă, prostituţia şi deficienţele educaţionale şi



	< 1	1	2	3	4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	> 85
1990-1995	8	28	11	18	23	101	124	108	191	180	166	61	28	25	7	0
1996-2000	2	0	1	7	4	33	60	144	146	123	41	17	13	3	2	0
2001-2006	2	0	0	0	0	2	12	108	118	108	30	15	7	4	0	0

Fig. 3. Distribuţia pe grupuri de vârstă a cazurilor de hepatită virală acută tip B, raportate în judeţul Iaşi, în perioada 1990-2005

socio-economice în familiile cu purtători cronici de VHB (10,11,12,13).

Intervenţiile prevenţionale cu impact favorabil s-au evidenţiat în urma analizei diferenţiate a morbidităţii prin HVB, în intervalele 1990-1995, 1996-2000 şi 2001-2005. Aproape fără excepţie, valorile morbidităţii din primul interval au fost mai ridicate pentru fiecare grup de vârstă (p=0,05) (fig. 3).

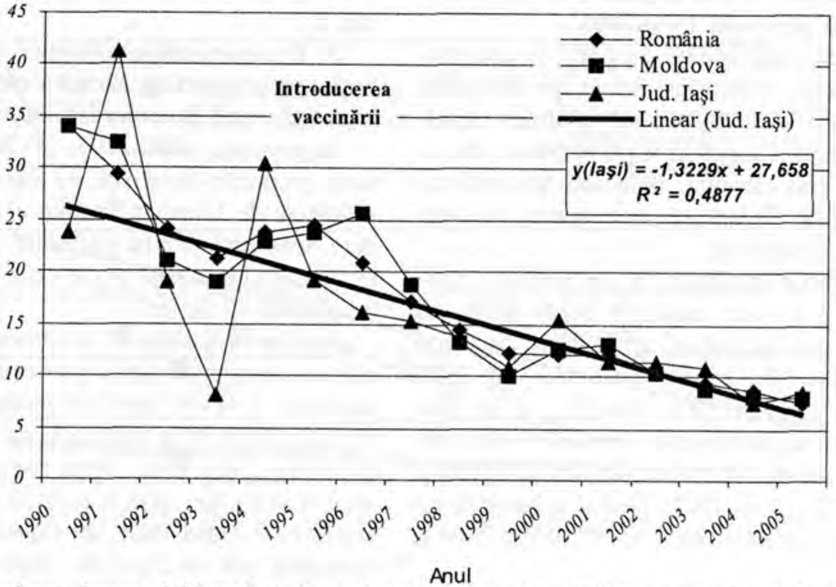


Fig. 4. Evaluarea impactului introducerii vaccinării anti-hepatită virală B, comparativ, în România, Moldova şi judeţul Iaşi, în perioada 1990-2005

4. Evaluarea impactului introducerii vaccinării anti-hepatită virală B, comparativ, în România, Moldova şi judeţul Iaşi

În primii 5 ani din perioada 1990-2005, morbiditatea prin HVB a evoluat natural, cu ascensiuni epidemice şi intervale interepidemice, de durată şi amplitudine variate, în România, Moldova şi judeţul Iaşi (fig. 1, 2, 3).

Reducerea semnificativă a valorilor de morbiditate prin HVB acută, după introducerea vaccinării prin program şi păstrarea unei tendinţe constant descendente evidenţiază modificarea procesului epidemiologic, îndeosebi, pe seama reducerii morbidităţii la nou-născuţi şi copiii diferitelor grupuri de vârstă.

În acelaşi timp, vaccinarea a intervenit în procesul transmiterii prin reducerea prezenţei unor noi surse de VHB, în diferite structuri demografice (10,11,12).

Pe termen lung, vaccinarea anti-HVB va ameliora semnificativ impactul populaţional nefavorabil, medical şi socio-economic, indus în prezent prin cronicizare, ciroză, cancer hepatic primar şi deces prematur (fig. 4).

CONCLUZII

1. Hepatitele virale, în general, şi hepatita virală B, în special, continuă să se situeze între problemele majore de sănătate populaţională datorită răspândirii, fără limite geografice, a evoluţiei clinice cu risc pentru viaţă şi a implicaţiilor socio-economice deosebit de nefavorabile pentru individ, familie şi comunitate.
2. Valorile morbidităţii prin HVB în România depăşesc de 3-5 ori pe cele din Europa Occidentală şi America de Nord. Urmare a măsurilor de prevenţie aplicate la nivel naţional, în ultimii 4-5 ani s-a evidenţiat o tendinţă de evoluţie favorabilă.
3. În judeţul Iaşi, măsurile de prevenţie şi-au evidenţiat eficienţa prin marcarea unei curbe cu valori de morbiditate apropiate sau sub nivelul celor înregistrate la nivel naţional.
4. Intervenţiile prevenţionale, cu impact favorabil, s-au evidenţiat în urma analizei diferenţiate a morbidităţii prin HVB în intervalele 1990-1995, 1996-2000 şi 2001-2005. Aproape fără excepţie, valorile morbidităţii din primul interval au fost mai ridicate pentru fiecare grup de vârstă.
5. Reducerea semnificativă a valorilor de morbiditate prin HVB acută, după introducerea vaccinării prin program şi păstrarea unei tendinţe constant descendente evidenţiază modificarea procesului epidemiologic. Pe termen lung, vaccinarea va ameliora, semnificativ, impactul populaţional nefavorabil, medical şi socio-economic al HVB.

BIBLIOGRAFIE

1. Sabău M. Hepatita virală B. In: Ivan A editor. *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*. Iaşi: Ed. Polirom, 2002, 269-284.
2. *** Hepatitis B infection. *WHO Bull* 1998; 76, suppl. 2: 152-162.
3. Shapiro C. Epidemiology of hepatitis B. *Ped Infect Dis J* 1993; 12: 443-447.
4. Deinstag JL, Isselbacher KJ. Acute viral hepatitis. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. vol. 1, International ed., Mc Graw-Hill-Medical Publishing Division, 2001, 1721-1737.
5. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R editors *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed., 2000, 1652-1685.

6. Popa R, Iancu M, Cojan A et al. Studiul prevalenţei markerilor serici ai infecţiei cu VHB la personalul medico-sanitar din Târgu Mureş. *Rev Med Farm* 1998; 44: 132-135.
7. Beldescu N, Bălan A, Popa R. Prevalenţa markerilor hepatitelor virale în populaţia generală. *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol* 1995; 10: 101-108.
8. *** *Anuar de Statistică Sanitară - 2005*. MSP, Centrul de Calcul şi Statistică Sanitară, Bucureşti, 2006, 62-65.
9. *** Organizarea activităţii de supraveghere epidemiologică şi control al morbidităţii prin hepatita virală B şi evaluarea eficienţei măsurilor de prevenţie. Ordinul MSP nr. 552, Bucureşti, 1998.
10. Ivan A, Azoicăi D. Vaccinarea anti-hepatită B. In: Ivan A, Azoicăi D editors. *Vaccinologie*. Iaşi: Ed. Polirom, 2002, 113-123.
11. Lavanchy D. Hepatitis B virus: epidemiology, disease burden, treatment, current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11(2): 97-107.
12. Mahoney FJ, Kane M. Hepatitis B vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA editors *Vaccines*. WB Saunders Comp, 1999, 158-183.

NOUTĂŢI

EFECTE ALE ASOCIERII METRONIDAZOL - AMOXICILINĂ ÎN PERIODONTITE CRONICE NETRATATE

Autorii studiului şi-au propus să determine efectul asocierii metronidazol + amoxicilină asupra microbiotei subgingivale la un număr de 22 pacienţi cu periodontite cronice. Pacienţii cu diagnosticul menţionat au fost distribuiţi în: un lot ce a primit numai terapie metronidazol + amoxicilină pentru o perioada de 7 zile, un alt lot de pacienţi ce a primit doar detartraj şi planare şi alte două loturi placebo. Au fost urmăriţi o serie de parametri clinici: zonele cu acumulări de placă, sângerarea la sondare, profunzimea pungilor parodontale şi nivelul ataşamentului. Determinările au fost efectuate la începutul studiului, la 3, 6, 9 şi 12 luni de la debut. Corespunzător perioadelor menţionate au fost recoltate, de la nivelul tuturor dinţilor, probe de placă subgingivală şi analizate 40 specii subgingivale cu ajutorul „checkerboard" DNA-DNA hybridization. La pacienţii trataţi cu asocierea metronidazol + amoxicilină, după 12 luni, s-a constatat o reducere a profunzimii pungii comparativ cu cea măsurată la debutul studiului ($1,95 \pm 0,05$ vs $2,80 \pm 0,45$, $p<0,001$). După 12 luni la pacienţii trataţi cu asocierea metronidazol + amoxicilină, valoarea medie a ataşamentului a fost de $10,07 \pm 1,30$ comparativ cu $9,77 \pm 0,34$ măsurată la debutul studiului, $p<0,001$. După 12 luni şi la pacienţii cărora li s-au efectuat doar detartraj şi planare s-a constatat o valoare medie a ataşamentului de $9,94 \pm 0,28$ comparativ cu valoarea înregistrată la începutul studiului $9,77 \pm 0,26$, $p<0,001$. Procentul zonelor cu sângerare la sondare a fost de $40,6 \pm 18,3$ la începutul studiului la lotul tratat cu asocierea metronidazol + amoxicilină comparativ cu $14,0 \pm 1,4$ la acelaşi lot, după 12 luni ($p<0,001$). După 12 luni, procentul zonelor cu sângerare la sondare la lotul căruia i s-au efectuat doar detartraj şi planare a scăzut de la valoarea iniţială de $38,5 \pm 5,1$ la $19,0 \pm 2,8$, $p<0,001$. După 12 luni de la debutul studiului multe dintre speciile bacteriene erau încă prezente, dar la nivele semnificativ mai reduse comparativ cu nivelul iniţial de la ambele loturi (Lopez NJ, Socransky SS, Da Silva I, Japlit MR, Haffajee AD. Effects of metronidazole plus amoxicillin as the only therapy on the microbiologica land clinical parameters of untreated chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2006; 33 (9): 648-660).

Irina Grădinaru

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR **ARTICOLE ORIGINALE**

DIET IMBALLANCY IN SOME COLECTIVITIES FROM TRANSILVANIA

H. Zăpîrtan[1], Carmen Ionuţ[2], Mariana Vlad[1], Emilia Creţeanu[1] , A. Şinca[1]
1 "I. Moldovan "Institute of Public Health Cluj-Napoca
University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca
School of Medicine
2 Department of Preventive Medicine

DIET IMBALLANCY IN SOME COLECTIVITIES FROM TRANSILVANIA (Abstract): The relationship between diet intake and nutrional needs may be the most important factor which influences the health status from nutrional point of view. Essential for maintaining the health status is to keep in balance this two constituents. For evaluate diet and nutritional status, we enrolled in an observational cross-sectional study, a population of 312 peoples - 202 female and 110 male structured on age categories (20-40 years, 41-65 years and over 65 years) and on effort categories (low, medium and high). The food intake was under reference values in the case of the vegetable proteins (-9,99%), carbohydrates (-24,17%) and energy (-10,29%) and over the reference values in the case of animal fats (+24,15%) to the general female population and under the reference values in the case of hydro carbonates (-24,44%) and over this values in the case of animal fats (+29,83%), total fats (+13,78%) and animal proteins (+15,02%) to the general male population from the study. The investigation of the arterial pressure shows that 18,5% from female and 13,5% from male have arterial hypertension that means for general population the incidence was 16%. This data correlated with the values of the body mass indices which was over the normal values at 35,5% from female and 23,5% from male so at 32,38% from general population, indicated a high percent of overweight and together with the deficiency from the lipids metabolism shows the significance of the influence of the over intake of fats especially from animal origin on the health status and in particular on the cardiovascular system. On the other part the body mass indices was found under the low limits at 23,5% from female and 15,3% from male so at 21,3% from general population , the correlation with the low hydrocarbonates and energy intake rates is obviousness. **Key words**: OBSERVATIONAL CROSS-SECTIONAL STUDY, DIET INTAKE, NUTRITIONAL STATUS, CARBOHYDRATES, ANIMAL FATS, METABOLISM, HEALTH STATUS

The nourishment as a major factor to be considered in life, is also a permanent issue that trigger the methabolic processes focusing food as the source and also the regulator of the biochemical exchange processes. The most important components that secure the nutritional and healthy state which interact inside an individual are: the food intake and nutritional needs. Probably the most important factor which influence the health status regarding the nutritional habits, is the inter-relationship between the two concepts mentioned above. Maintaining the ballance between them seems to be an essential issue for enduring health and even for improving it (1,2).

THE FOOD INTAKE

This is secured by many factors: food availability for human beens, food habits, nutritional behavior; food producing and processing technologies; educational level

NUTRITIONAL NEEDS

There is another very important component of the nutritional and health status named nutritional needs. These aim to ballance the loss, supply the nutritional inputs for the structural and also the functional development of the human organisms and maintain the status quo of the macro- and micro-nourishment components deposits. The food intake needs, varies in a great range between individuals, by their's biological nature: age, gender, phisiological status, phisical activity, health status, body weight and so on, and the various unhealthy behaviors (smoking, alcohol intake or drug use) (3).

NUTRITIONAL IMBALLANCES

The clinical outcomes of the deficit or excess of the food intake are clear after a different period of time. This is explained by the adaptation processes of the human organism through a series of biochemical mechanisms. When those mechanisms are exedeed, the cellular imballance apears and so is the disease. Nowadays, there is a growing concern, everywhere on the earth, for the real correlation between the onset of degenerative diseases and food intake imballances. The scarcity of food sorces on one hand and bad food habits or low nutritional proceses training on the other hand, are major causes for the chronical diseases pandemy. In this respect, it is very important to be aware of the nutritional pattern of the different population groups, to understand the onset, development and exceeding incidence of the nutrition and heart diseases. This allows to highlight the remain sanogenetic behaviors and also the bad food intake habits for baning the latter (3,4).

The food has a treefold quality: to secure the nutritional intake, to build up the emotional mood and other simbolic capacities. Specifically for human beens is the pleasure for eating, as a major selection tool and the lust is exceeding the need. As a result, there is a growing preference for more sophisticated and refined food groups, the food production is aimed to more refined, colorfull, aditivated and flavoured specimens, but scarce in nutritional qualities and with an imballanced structure. Moreover, the preference for sweet taste led to an exagerated sugar intake, which consists in a major cause for nutritional imballance.

The methabolical intracellular pattern is affected by the deficit of one or more food components and also by the imballance between them. Lack of some nutritional priciples from the food diet, on short periods of time, could be ballanced through biochemical and phisiological adjusting mechanisms, but prolonging those time periods end in pathological processes development. It is widely recognised nowadays, that diet is a major health risk factor, due to the imballance between the intake and the real needs of the biological active substances. To evaluate the nutrition status of an individual or a group, we begin by establishing the nutritional needs and the nutritional intake to understand the ballance or imballance between those concepts (1,4,5).

METHODOLOGY

To evaluate the diet and nutritional status for characterising the health status of an individual, we consider the following:

- food intake assessement at a national and regional level (in Transilvania);
- food intake assessement al an individual level.

For this cross-sectional study, we put together a self-administered interview, regarding all the food and drink intake on a daily basis (last 24 hours), chronologically mentioned from morning untill night, all the meals and the recepes. The food qualities and energy intake per daily intake was calculated with the food composition table.

- Food frequency questionaires. Frequency assessement of certain food and drinks in a certain period of time (a week) led to identify the food habits ;
- Areas selection. The places were selected in such a manner to be representative for the socio-economical, climate and morbidity patterns of the district;
- The study was carried out on a daily basis period of time (24 hours), in the two different periods of the year (spring and autumn);
- The food habits study was performed for each subject in his own household and the households were selected randomly;
- The study questionnaire gathered certain items: name, date of birth (year, month, day) and years of life already celebrated at the time of the study, gender, profession and the physical effort intensity (for the individuals over 65 years old, the intensity noted was always 'light'); the effort categories for "intensity" were: light, medium, heavy, very heavy.

To establish the effort category, al the activities in range was considered, not only some work-related specific ones (like: jogging or other sports, the effort for commuting, supplemental physical activities within the household). In this respect, one could be allocated to a higher effort category, not in one category strictly related with the work specific effort.

- The proteins, lipids, carbohydrates and calories correspondent was calculated using the food composition diagrams. We also calculated the percentage deviations (+/-) of the real intake versus the optimal recommended diet, the average daily calories and nutritional substances intake and - on identical population groups - we computed the daily average intake for all subjects in such a category versus the recommended norms for a healthy diet, for the two separates periods of the year (spring and autumn);
- All those data (somatic measurements and body mass index, biochemical data and food habits measurements) together with all the morbidity and mortality indices, allow us to regional evaluate of the interrelations between "the food factor" and the overall health status indicators;
- Data analysis will allow also some geographical correlations and comparisons (6,7,8,9).

RESULTS

The study was carried out in different places scatered in 4 Transilvanian districts: Satu-Mare, Maramureş, Hunedoara and Braşov. It was an observational cross-sectional study. The number of individuals enrolled in the study was 312 individuals, from which 202 were females and 110 were males, on three age categories (20-40 years old, 41-65 years old and over 65) and three effort intensity categories (light, medium and heavy). We also considered the nutritional principles intake on each age group, gender category and effort intensity type, separately in spring and autumn. The data are shown in the following graphs and diagrams. We consider insuficient or exceeded intake if there is a deviation of +/- 10% from the norm ratio.

On different age groups, the macro-nutritional substances intake in females was:

Age group: 20-40 years old: insuficient intake in total proteins, vegetal proteins, carbohydrates and energy.

Age group: 41-64 years old: insuficient intake in carbohydrates, excess intake in total fat and animal fat.

Age group: over 65 years old: insuficient intake in carbohydrates, excess intake in animal fat.

As a consequence, the total intake in all the women cohort, regardles of age and effort category is :

- insuficient intake (in a range of -9.99%) for vegetal proteins, high undertake of -24.17% for carbohydrates and an energetic undertake in a range of -10.29%
- excess intake for animal fat (+24.15%)

On different age groups, the food intake in men shows the following :

Age group 20-40 years old : insuficient intake for carbohydrates and energetic intake, excess intake in animal and total fat.

Age group 41-64 years old : insuficient intake in vegetal proteins, carbohydrates and energetic intake , excess intake in animal proteins and total and animal fat.

Age group over 65 years old : insuficient intake in carbohydrates, excess intake in total and animal proteins, total and animal fat.

As a consequence, the intake in all the men, regardless of age group and effort category is :

- insufficient in carbohydrates (high deficit -24.44%)
- excess in animal proteins (+15.02%), total fat (+13.78%) and animal fat (+29.83%).

For the general population in the study, on age groups, we learn the following food undertake behavior :

Age group 20-40 years old : insuficient intake in vegetal proteins, carbohydrates and energetic intake, excess intake in animal fat.

Age group 41-64 years old : insuficient intake in carbohydrates and energetic intake, excess intake in total and animal fat.

Age group over 65 years old : insuficient intake in carbohydrates, excess intake in animal proteins, total and animal fat.

As a consequence, the nutritional intake pattern, in total population, regardless of gender, age group and effort category was : insufficient intake in carbohydrates (high undertake -24.30%) and exceed intake in total fat (+11.19%) and animal fat (+26.99%).

The calories intake from alcoholic beverages is not taking into account because they are not considered nutritional elements.

Some observations on the food behavior in different population groups are as follows :

- almost total lack of fish and fish dishes in the diet ;
- insuficient milk intake, the preference is for cheese products with high concentration in animal fat ;
- low fruit diet and also low in 5% hydrocarbonates vegetable intake ;
- exceed intake of meat (especially pork), pork fat and vegetal fat ;
- insuficient intake of bread and cereal products together with low fruit and vegetable intake leeds to insuficient carbohydrates intake.

The lab tests for the cohort in the study showed as follows :

- 15.34% of women and 21.76% of men test low for haemoglobin levels, which leeds to a percentage in total population of 17.51% ;
- 11.90% of women and 9.33% of men and 11.03% of total population test low for haematocrit ;
- the levels of glicemia were elevated on 6.12% of women, 4.84% of men and in 5.69% of total population ;
- colesterol levels was out of levels in 33.60% of women, 29.53% of men ;
- the levels of HDL colesterol were outside of limits in 22.04% of women and 15.29% of men ;
- in general population total colesterol levels were elevated in 32.22% and HDL colesterol levels were under the normal values in 19.79% ;
- triglicerides levels are high in 11.38% from total cohort of women, 21.24% of men and 14.71% in general population ;
- the blood levels for calcium were underlevels in 34.66% of women, 25.39% in men and 31.52% in general population ;
- the blood levels for iron were underlevels in 7.41% of women, 6.98% in men and 7.26% in general population

Arterial hypertention was found in 18.5% from women cohort and 13.5% of men, that mean 16% of general population. The body mass index levels were elevated in 35.5% of women and 23.5% of men, that means 32.38% in general population. On the other hand, low body mass index levels were registered in 23.5% of women 15.3% of men and in 21.3% of general population.

DISCUSSIONS

The entire study cohort consists of 312 individuals (202 women and 110 men) and was divided into three age groups (20-40 years old, 41-65 years old and over 65 years old) and three intensity of physical effort (light, medium and high).

For the female study cohort, regardless of age and effort intensity groups, the nutritional intake was insuficient for vegetal proteins (- 9.99%), carbohydrates (high value -24.17%) and for calory intake (-10.29%) and exceeded in animal fat intake (+24.15%).

For male cohort, regardless of age and effort intensity groups, the nutritional intake tested low for carbohydrates (high value - 24.44%) and high for animal proteins (+15.02%), total fat (+13.78%) and animal fat (+29.83%).

For the general population, regardless of gender, age and effort intensity groups, the nutritional intake is low for carbohydrates (high value -24.30%) and exceeds in total fat (+11.19%), especially on animal fat (+26.99%).

Only 171 individuals (108 female and 63 male) were tested for biochemical blood components.

Low levels of haemoglobin in 15.34% of females, 21.76% of males and 17.51% of general population. The haematocrit blood levels were low in 11.90% of females, 9.33% of males and 11.03% of total population, which show a high percentange of subjects with anaemia, but this is not entirely explained though diet habits. The same thing is true for blood iron levels : under levels in 7.41% of females, 6.98% in males, that leeds to 7.26% in general population. The blood sugar levels were elevated in 6.12% of females, 4.84% of males, so in 5.69% of general population, although the entire cohort was considered healthy at the begining of the study.

The fatty components methabolism levels in blood were also out of normal limits : the total cholesterol and HDL cholesterol levels were out of limits in 33.60% of females (22.04% for HDL cholesterol levels), 29.53% of males (15.29%, respectively). In general population, 32.22% from individuals have high total cholesterol levels and 19.79% have low levels in HDL cholesterol values. The triglicerides paterns has similar behavior : high levels were registered in 11.38% of females, 21.24% in males and 14.71% of general population. It is clear the link between exceeding intake of total fat and the imballance of lipid metabolism.

The low levels of blood calcium levels (34.66% in females, 25.39% males and 31.52% in general population) shows real low intake, especially because low quantities of milk in the daily diet.

High values of arterial preasure were found in 18.5% of females, 13.5% of males (16% in general population), which correlates with high values of BMI, 35.% in females, 23.5% in males and 32.38% in general population. Those correlations (high blood preasure, overwheight, lipid methabolism imballance, high BMI) clear indicates the influence of a fatty diet on the health status, especially on the heart and arteries.

On the other hand, low values in BMI (23.5% females, 15.3% males and 21.3% in general populations) shows low levels of carbohydrates and overall calories intake.

CONCLUSION

Analizing all these results it is clear that learning about the food intake pattern in different population sub-groups is very important for understanding the onset, development and outbreaks of certain bad diet and heart diseases and represents the prerequisites for baning bad food intake behaviors and establish healthy diet ones.

The diet mistakes prevention strategies are the foundations for health promotion and lower the general morbidity, that explaines the efforts of all the nutritional and medical experts (and also of the policy makers) to promote a heathier diet and a better health.

REFERENCES

1. Ionuţ C, Popa M, Laza V et al. *Compendiu de Igienă*. Cluj-Napoca : Editura Medicala Universitară "Iuliu Haţieganu", 2004.
2. Mănescu S editor. *Tratat de Igienă*. Bucureşti : Ed. Medicală, 1985.
3. *** WHO Study Group. Technical Report Series No.797. *Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases Report*. Geneva : World Health Organisation, 169, 1990.
4. *** National Research Council. *Diet and Health*. Food and Nutrition Board, Washington D.C., National Academy Press, 1989.
5. *** *Davidson and Passmore Human Nutrition and Dietetics*. London : 1986, 92-131
6. Ionuţ C, Popa M, Sârbu D et al. *Igiena alimentaţiei şi nutriţiei – noţiuni practice*. Cluj-Napoca : Editura Medicală Universitară "Iuliu Haţieganu", 2001.
7. Bocşan IS. *Aplicaţii în epidemiologie şi statistică*. Cluj-Napoca : Ed. Presa Universitară Clujeană, 1996.
8. ***US Department of Agriculture and Health and Human Services. *Dietary Guidelines for Americans*. No. 232. Washington D.C. : United States Government Printing Office, 1990.
9. *** Food and Nutrition Board. *Recommended Dietary Allowance*. 10th ed. Washington D.C. : National Academic Press, 1989.

NOUTĂŢI

IMPLICAREA PROCESULUI DE APOPTOZĂ MEDIATĂ DE CD95 ÎN DEZVOLTAREA EMBRIOLOGICĂ A DINTELUI

Apoptoza mediată de molecula CD95 a fost studiată în special la nivelul sistemului imun şi în patologia asociată acestuia, precum şi în embriogeneza rinichiului, plămânului, intestinului şi reţelei sistemului nervos. Studiul experimental raportat utilizează CD96 cu intenţia de a înţelege mecanismul de apoptoză implicat în modelarea tisulară a dintelui, identificând receptorul şi ligandul CD95 în stadii timpurii de dezvoltare. Datele sugerează câteva corelaţii pozitive cu distribuţia apoptozei dentare, în mod particular în nodul smalţului primar, unde apoptoza apare în timpul eliminării acestei structuri tranzitorii. Totuşi, fenotipul dentar CD95 deficient (lpr) de la şoarecele adult nu prezintă alterări în morfologia şi patternul dentar final. Studiul apoptozei în dezvoltarea dintelui oferă informaţii spaţio-temporale asupra multor componente şi a morţii celulare. Implicarea mecanismelor de reglare apoptozică se interferează cu alte molecule participante la "dialogul celular" din ţesuturile în dezvoltare, fapt ce deschide noi direcţii pentru viitorul stomatologiei moleculare (Matalova E, Setkova J, Blackburn J, Misek I, Sharpe PT. CD 95 mediated apoptosis in embryogenesis : implication in tooth development. *Orthod Craniofac Res* 2006 ; 9 (3) : 123-128).

Irina-Draga Căruntu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR **ARTICOLE ORIGINALE**

MODEL DE SOLICITARE AL UNEI UNITĂŢI PRIMIRE URGENŢE COPII ÎN CAZUL ACCIDENTELOR RUTIERE ÎN ANUL 2005

Odetta Duma[1], Tamara Solange Roşu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Sănătate Publică şi Management
2 Disciplina de Nursing

REQUIRING MODEL OF A CHILD EMERGENCY CARE UNIT IN ROAD ACCIDENTS IN 2005 YEAR (Abstract) : This paper describes the specific model of burden due to child road traffic injuries upon the emergency care unit from a university paediatric hospital during 2005 year. A total number of 193 road trauma cases required emergency care to this hospital. Distribution by seasons pointed out the highest number in summer (31.1%) and comparing the observed repartition by seasons with an expected symmetrical repartition there have been obtained significant differences between seasons ($p<0.02$). The regular number of cases was 1-2 daily. The burden of road trauma was unequal, more boys (58.5%) being injured than girls and children living in urban areas recorded similar rates of injuries with those from rural areas. The median age of injured children was nine years, approximately one third of cases being included in 5-9 years age group. The leading non-fatal injuries requiring emergency care as a result of road traffic collisions have been : politrauma - 166, intracranial injury - 128, fractured lower limbs - 31, fractured upper limbs - 20 cases. Approximately one third of these cases required admission in hospital for complex care, one third have been referred to another hospital (neurosurgery and maxilo-facial clinic) and one third have been discharged after 24 hours of hospitalized monitoring. In conclusion, more road traffic injuries arrived in the emergency care unit of the studied university paediatric hospital during summer without a specific distribution by weekdays, but with a higher probability of being a boy aged 5-9 years, presenting politrauma especially intracranial injury and requiring specialised hospital care. **Key words** : CHILD ROAD TRAFFIC INJURIES, UNIVERSITY PAEDIATRIC HOSPITAL, EMERGENCY CARE UNIT

Traumatismele prin accidentele de trafic rutier la copil constituie o importantă problemă de sănătate publică în întreaga lume (1). Copii reprezintă un grup cu risc crescut în condiţiile în care la ei capacitatea de atenţie şi de percepţie a riscului dar şi dezvoltarea fizică încă nu sunt complete (2). Accidentele rutiere sunt o cauză majoră de traumatism letal la copii, în cursul unui an fiind omorâţi conform estimărilor OMS aproximativ 180.500 copii, atât în ţările industrializate cât şi în cele sărace sau mediu dezvoltate (3).

De aceea, pe lângă măsurile de prevenţie primară care se iau pentru a reduce riscurile de producere a accidentelor rutiere, o atenţie constantă se acordă optimizării prevenţiei secundare care include îngrijiri prespitaliceşti respectiv asistenţa medicală precoce sau primul ajutor acordat la locul impactului şi transportul rapid la un spital de urgenţă, urmate de îngrijirile acordate în unităţile de primire urgenţe şi apoi, în funcţie de gravitate, o monitorizare de 24 ore în spital sau internare pentru un interval mai mare de timp (4,5). Scopul studiului de faţă a fost de a descrie modelul şi implicit de a evalua gradul de solicitare pentru traumatismele prin accidente rutiere al unităţii de primire urgenţe (UPU) dintr-un spital universitar de pediatrie în anul 2005.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul are un caracter descriptiv şi se bazează pe analiza principalelor caracteristici ale celor 193 de cazuri prezentate în UPU ca urmare a traumatismelor suferite prin accidente de trafic rutier.

Sursa de date a reprezentat-o registrul de consultaţii din UPU din anul 2005. Pentru fiecare copil s-a completat o fişă cu: data accidentului, inclusiv ziua din săptămână când a avut loc; date generale privind copilul; diagnosticele principale şi evoluţia ulterioară a cazului.

Baza de date s-a realizat în program EXCEL iar analiza statistică în EPIINFO 2004. Pentru compararea rezultatelor s-a utilizat testul χ^2 (6). Valoarea lui p care reflectă probabilitatea ca diferenţa dintre variabilele analizate să fie întâmplătoare a fost considerată a fi mai mare ca 0,05.

REZULTATE

Distribuţia pe luni calendaristice a celor 193 de copii răniţi în accidente rutiere care s-au prezentat la UPU a evidenţiat o variaţie de la 7 cazuri în luna ianuarie la 23 cazuri în luna mai (fig. 1).

Analizând evoluţia numărului de cazuri în cele patru anotimpuri ale anului am constatat următoarele valori: iarna 36, primăvara 47, vara 60 şi toamna 50 de cazuri. Compararea cu ajutorul testului χ^2 a repartiţiei pe anotimpuri a cazurilor observate cu o repartiţie simetrică ipotetică sau aşteptată, a evidenţiat faptul că valoarea calculată pentru χ^2 este mai mare decât valoarea tabelară la un prag de semnificaţie p=0,02 şi grade de libertate GL=3.

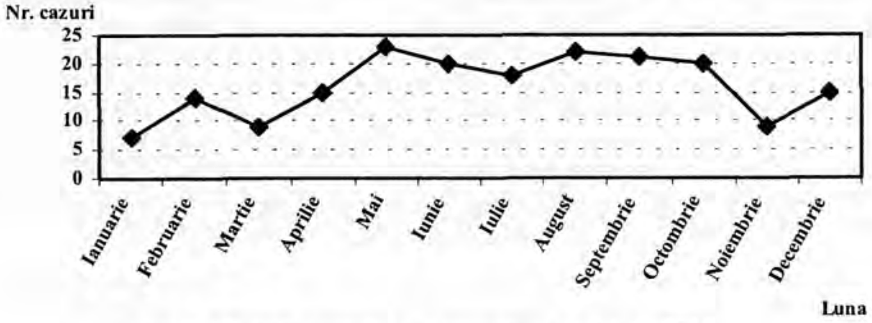


Fig. 1. Evoluţia cazurilor cu traumatisme rutiere în 2005

TABELUL I

Situaţia traumatismelor rutiere în funcţie de ziua din săptămână

Ziua	Nr.	%
Luni	30	15,6
Marţi	32	16,6
Miercuri	27	13,9
Joi	26	13,5
Vineri	30	15,6
Sâmbătă	25	12,9
Duminică	23	11,9
TOTAL	**193**	**100,0**

TABELUL II

Situaţia traumatismelor rutiere după numărul de cazuri pe zi

Nr. cazuri/zi	Nr. zile
0	223
1	102
2	32
3	6
4	1
5	1
TOTAL	**365**

Situaţia traumatismelor rutiere sosite în UPU după ziua din săptămână este prezentată în tabelul I.

Comparând şi în acest caz distribuţia observată cu una simetrică aşteptată, s-a obţinut însă pentru c^2 calculat o valoare mai mică decât valoarea tabelară la un prag de semnificaţie p=0,05 şi grade de libertate GL=6.

Din cele 365 de zile din an s-au prezentat copii accidentaţi la unitatea de primire urgenţe într-un număr de 142 de zile. Distribuţia este prezentată în tabelul II.

Rezultă că probabilitatea de a avea cel puţin un caz într-o zi este de 38,9%, iar probabilitatea de a apare patru sau cinci cazuri pe zi este de 0,54%.

Din cei 193 de copii accidentaţi 113 erau de sex masculin (58,5%) şi 98 proveneau din mediul urban (50,8%).

Cazurile au avut vârste cuprinse între 1 şi 17 ani, aproximativ o treime fiind cuprinşi în grupa 5-9 ani, aşa cum reiese din fig. 2. Vârsta medie a fost de 9,4±4,6 ani, iar vârsta mediană de 9 ani.

Majoritatea copiilor prezentau politraumatisme (86 %) şi nu s-a înregistrat nici un deces în UPU. Cele mai relevante diagnostice au fost în ordinea frecvenţei: traumatisme craniocerebrale - 128 cazuri din care 15 cu alterarea stării de conştienţă; contuzii abdomen, lombe - 90 cazuri; contuzii torace - 80 cazuri; fracturi membre inferioare - 31 cazuri; fracturi membre superioare - 20 cazuri; fracturi craniu, oase faţă - 14 cazuri; fracturi pelvis - 7 cazuri; leziuni organe interne - 5 cazuri.

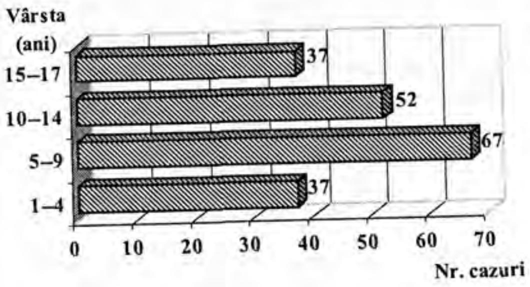


Fig. 2. Distribuţia pe vârste a copiilor cu traumatisme rutiere

După o evaluare a stării prezente, 63 din cazurile mai grave au mers în secţiile de chirurgie generală şi ortopedie-traumatologie din cadrul spitalului, 61 au fost transferate la alte spitale pentru a primi îngrijiri de specialitate (neurochirurgie şi chirurgie maxilo-facială) iar 69 cazuri cu răni uşoare au rămas 24 de ore în spital pentru supraveghere după care au fost externate.

DISCUŢII

Numeroase studii efectuate în ţări din Europa şi America de Nord evidenţiază faptul că începând cu luna mai numărul accidentelor rutiere creşte, atingând un „vârf" toamna în lunile octombrie - noiembrie (3,7). Această situaţie este confirmată şi în ţara noastră prin rapoartele Direcţiei Poliţiei Rutiere din Inspectoratul General al Poliţiei (8). Ca urmare, în acest interval serviciile medicale de urgenţă sunt mai intens solicitate. În cazul în care victimele sunt copii „calendarul" accidentelor prezintă câteva particularităţi:

1. Având în vedere că încălzirea vremii începând cu luna mai şi apoi pe durata vacanţei de vară duce la o creştere a timpului petrecut la joacă în aer liber, numeroase cazuri de copii accidentaţi sunt înregistrate în această perioadă a anului;

2. Imprudenţa copiilor (6-14 ani), nesupravegherea preşcolarilor (0-6 ani) dar şi viteza excesivă a conducătorilor auto reprezintă principalele cauze de accident;

3. Copiii spre deosebire de adulţi sunt accidentaţi mai frecvent ca pietoni sau biciclişti decât ca pasageri într-un autovehicul.

Astfel se explică de ce vara ajung în UPU mai mulţi copii decât iarna, în contrast cu cazurile apărute la adulţi (3,9). În studiul de faţă se înregistrează o diferenţă semnificativă privind numărul de copii răniţi vara comparativ cu celelalte anotimpuri ($p<0,02$).

Chiar dacă în literatura de specialitate distribuţia traumatismelor prin accidente rutiere arată un „vârf" la sfârşit de săptămână (3,8), cazurile prezentate la unitatea de primire urgenţe din Spitalul Universitar de Pediatrie au fost relativ uniform distribuite pe parcursul unei săptămâni, fără diferenţe semnificative de la o zi la alta ($p > 0,05$). Mai exact, aceasta înseamnă o alternanţă a zilelor fără urgenţe de acest tip (reprezentând aproximativ 2/3 din total) cu cele în care apar cel mai probabil unul sau două cazuri.

Chiar dacă nu au fost diferenţe semnificative privind proporţia masculin/feminin, există o probabilitate mai mare ca un copil rănit sa fie băiat, fapt susţinut de numeroase statistici (10,11).

Distribuţia cazurilor pe vârste poate fi asimilată cu una simetrică gaussiană descrisă de medie şi mediană (9,4 respectiv 9 ani) ca indicatori de tendinţă centrală, deci cel mai probabil copilul va avea în jur de 9 ani.

Peste trei sferturi din copiii accidentaţi au prezentat cel puţin două traumatisme, cel mai frecvent constatat fiind traumatismul craniocerebral urmat apoi de contuzii la nivelul trunchiului şi de fracturi la membrele inferioare.

Numai o treime din copiii sosiţi în UPU (32,6%) au rămas în spital un interval mai mare de timp (>24 ore), reprezentând cazurile mai grave. Având în vedere că în spitalul studiat nu există secţie de neurochirurgie şi chirurgie maxilo-facială, cazurile care au necesitat asemenea îngrijiri au fost transferate imediat, ponderea lor fiind similară cu cele descrise anterior (31,6%). Traumatismele uşoare au constituit de asemenea, o treime din total (35,8%), internarea fiind de numai o zi.

CONCLUZII

Analizând variabilele calitative şi cantitative care descriu cazurile sosite în unitatea de primire urgenţe copii în urma accidentelor de trafic rutier din anul 2005 se poate stabili un model de solicitare după cum urmează:

1. *Caracteristicile cazului* - copil de aproximativ 9 ani mai probabil de sex masculin, cu traumatism craniocerebral, contuzii torace, abdomen, lombe şi eventual fractură membre inferioare.

2. *Tipul de solicitare UPU* – mai frecventă vara, indiferent de ziua din săptămână, cu aproximativ 1-2 cazuri pe zi. Din totalul cazurilor o treime rămân internate >24 ore, o treime sunt referite către alte spitale şi o treime se externează la 24 ore.

Aceste rezultate constituie o etapă preliminară în elaborarea unui model mai amplu, stabilit pe baza evoluţiei cazurilor pe un interval mai mare de timp (cel puţin trei ani), cu triplă utilitate: facilitează adaptarea unităţii de primire urgenţe copii la dinamica traumatismelor rutiere pe parcursul anului; permite o mai rapidă orientare a personalului medical în faţa unor asemenea cazuri; plecând de la datele obţinute se pot iniţia şi măsuri de prevenţie primară a accidentelor rutiere, axate cu precădere pe supravegherea mai atentă a copiilor pe durata verii.

BIBLIOGRAFIE

1. Peden M, McGee K, Sharma G. *The Injury Chartbook: a Graphical Overview of the Global Burden of Injuries*. WHO, Geneva, 2002.
2. Dinulescu I, Barbu D, Bica F. Accidentul rutier - un flagel al lumii moderne. *Viaţa Medicală* 1999; 27 (11): 1-2.
3. Peden M, Scurfield R, Sleet D et al. *World Report on Road Traffic Injury Prevention*. WHO, Geneva, 2004.
4. Tulchinsky TH, Varavikova EA. *Noua Sănătate Publică – Introducere în Secolul XXI*. Chişinău: Ed. Ulysse, 2003.
5. Hussain IM, Redmond AD. Are pre-hospital deaths from accidental injury preventable? *BMJ* 1994; 308: 1077-1080.
6. Zanoschi G, Iliescu ML. Teste de semnificaţie statistică. In: Duma O, Zanoschi G, Iliescu ML, Manole M. *Elemente de statistică aplicată în sănătatea publică*. vol. I. Iaşi: Ed. TEHNOPRESS, 2003, 73-84.
7. *** *The World Health Report 2004 - Changing history*. WHO, Geneva, 2004.
8. Avramescu N, Toderică M, Stancu M, Niculescu M, Bosman ThG, Mihai P. *Dinamica accidentelor grave de circulaţie 2005*. Direcţia Poliţiei Rutiere din IGP. Bucureşti, 2006.
9. Soderlund N, Zwi AB. Traffic – related mortality in industrialized and less developed countries. *Bull WHO* 1995; 73: 175-182.
10. Peden M, McGee K, Krug E editors. *Injury: a Leading Cause of the Global Burden of Disease 2000*. WHO, Geneva, 2002.
11. Elvik R. How much do road accidents cost the national economy ? *Accid Anal Prev* 2002; 32: 849-851.

NOUTĂŢI

INFLUENŢA PREMEDICAŢIEI ASUPRA PROFUNZIMII ANESTEZIEI ÎN CAZUL TRATAMENTULUI ENDODONTIC AL PULPITELOR

Autorii studiului şi-au propus să clarifice dacă premedicaţia cu acetaminofen-codeină sau ibuprofen, frecvent utilizată în terapia stomatologică, este într-adevăr capabilă să amelioreze calitatea anesteziei în cazul tratamentului endodontic realizat pentru pulpite. Lotul de studiu a constat din 60 de pacienţi diagnosticaţi cu pulpite ireversibile la câte un dinte mandibular. Pentru control, au fost selectaţi încă doi alţi dinţi în acelaşi cadran. Sensibilitatea pulpară a fost înregistrată la început şi după administrarea medicaţiei şi efectuarea anesteziei. Subiecţii au fost împărţiţi în trei grupuri randomizate, cărora li s-a administrat cu o oră anterior efectuării anesteziei, medicaţie pe bază de acetaminophen-codeină, ibuprofen respective placebo pentru grupul de control. După o oră s-a efectuat anestezia, iar după o perioadă s-a înregistrat răspunsul pulpar cu ajutorul unui dispozitiv de testare electric. Datele au fost comparate prin analiză statistică. Un nivel semnificativ mai scăzut al sensibilităţii dentare s-a observat în ambele grupe de studiu, atât pentru dinţii din lotul de control cât şi pentru dinţii cu inflamaţie pulpară, cele mai bune rezultate fiind înregistrate la grupul la care s-a administrat ibuprofen. Acest studiu demonstrează că în cazurile ce nu au contraindicaţii, ibuprofenul reprezintă medicamentul de elecţie, a cărui administrare cu o oră anterior efectuării tratamentului la dinţii cu pulpite, creşte semnificativ calitatea anesteziei locale (Modaresi J, Dianat O, Mozazeni MA. The efficacy comparison of ibuprofen, cetaminophen-codeine, and placebo premedication therapy on the depth of anesthesia during treatment of inflamed teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102 (3): 399-403).

Gianina Iovan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR **ARTICOLE ORIGINALE**

IMMUNE STATUS TO POLIOVIRUSES IN THE CHILDREN POPULATION OF ROMANIA BETWEEN 2002-2005 AS INDICATED BY SEROLOGICAL INVESTIGATION IN CASES OF ACUTE FLACCID PARALYSIS (AFP) AND FACIAL PARALYSIS (FP) AND ITS USE AS A "NATIONAL REFERENCE VALUE" TO EVALUATE THE VACCINATION COVERAGE IN PARTICULAR GROUPS OF HEALTHY CHILDREN

Anda Băicuş[1,2], Mariana Combiescu[1], Ana Persu[1], Andrei Aubert-Combiescu[1,2]
"I. Cantacuzino" National Institute of Research-Development
for Microbiology and Immunology Bucharest
1 National Polio Laboratory
"C. Davila" University of Medicine and Pharmacy Bucharest
2 Microbiology Department

IMMUNE STATUS TO POLIOVIRUSES IN THE CHILDREN POPULATION OF ROMANIA BETWEEN 2002-2005 AS INDICATED BY SEROLOGICAL INVESTIGATION IN CASES OF ACUTE FLACCID PARALYSIS (AFP) AND FACIAL PARALYSIS (FP) AND ITS USE AS A "NATIONAL REFERENCE VALUE" TO EVALUATE THE VACCINATION COVERAGE IN PARTICULAR GROUPS OF HEALTHY CHILDREN (Abstract): Although the European region is polio free since 2002, the risk of importation from endemic regions remains present and a high level of population immunity must be maintained. In Romania during the period 2002-2005, 101 FP cases, 91 AFP cases and 29 healthy contacts (living in groups with low social and sanitary status, relatively low vaccination coverage named "at risk") could have been investigated serologically. Antibody prevalences for poliovirus types 1, 2, and 3 were: 97.2 %, 98% and 81.2% for FP cases; 96.7%, 94.5% and 85.7% for AFP cases, and 85.7%, 82.1% and 53% for the group of healthy children at risk. The risk of the emergence and spread of cVDPVs remains present especially in "at risk" groups with the gaps in immunity, even in countries where indigenous wild polioviruses have already been eradicated. **Key words**: POLIOMYELITIS, VAPP, VDPV, VACCINATION COVERAGE

Poliomyelitis is an acute paralytic disease caused by three distinct serotypes of poliovirus. Poliovirus is a member of the enterovirus subgroup, family Picornaviridae. The response to poliovirus infection has been classified based on the severity of clinical presentation. Of all polio infections less than 1% result in acute flaccid paralysis (AFP), up to 95% are inapparent or asymptomatic, approximately 4-8% consist of a minor illness (abortive poliomyelitis), and in 1-2% a nonparalytic aseptic meningitis occurs. Some patients with paralytic poliomyelitis may recover completely but most show weakness or paralysis 6 months after onset, residual paralysis (sequelae) (1). The disease has been controlled by introduction and widespread use of formalin inactivated poliovirus Salk vaccine (IPV) since 1955 and oral poliovirus vaccine Sabin (OPV) since 1959. The OPV consists of three live attenuated Sabin poliovirus strains obtained from wild strains by sequential in vitro and in vivo passages (2,3). It was the vaccine of choice for the eradication of poliomyelitis in most parts of the world (4,5) since it induces both a systemic immune response which prevents the spread of poliovirus to the nervous system and a mucosal immune response consisting of virus specific IgA antibody secreted by the epithelial lining of the oropharyngeal and gastrointestinal tract.

The greatest concern with the use of OPV is the potential reversion to neurovirulence of the attenuated strains during their multiplication in humans by single or multiple nucleotide substitutions at various sites in the genome or by natural recombination (Sabin types 2 and 3 strains revert more easily as compared to type 1) (6,7,8). The consequence was the appearance of cases with vaccine - associated paralytic poliomyelitis (VAPP) and the development and circulation of vaccine derived poliovirus (VDPV) strains (9,10,11,12,13). For immunocompetent children receiving their first dose of TOPV, the incidence of VAPP was estimated to be one case per 750 000 doses (7).

In Romania the national surveillance for paralitic poliomyelitis began in 1949 and a comprehensive surveillance system has been developed and maintained since 1970, mainly for VAPP. The AFP surveillance was introduced since 1992 as recommended by WHO; it was also extented to the surveillance of FP cases. The latest outbreak caused by wild type poliovirus (13 cases) has occurred between November 1990 and April 1992 with type 1. Between 1983-1989 the risk of recipient VAPP was constantly at least 10-fold higher than generally recorded in most countries using OPV. Administration of multiple intramuscular injections mainly of antibiotics during the incubation period of poliovirus has been shown to increase the risk of paralytic disease after TOPV (14). A drastic reduction of parenteral treatment in recipients of OPV and the change of the administation schedule of oral polio vaccine from 2 campaigns of two rounds, to throughout-the-year vaccination since april 1995 has determined a dramatic decrease of the risk of VAPP with an average of less than 2 VAPP cases/year recorded in the 1995-2004 interval. The reported vaccination coverage with 4 doses of TOPV (trivalent oral polio vaccine) in the first 14 months of life has been more than 95% since 1980. Until 2006 in Romania poliomyelitis has been controlled by predominantly using OPV. Four doses of OPV are scheduled at the age of 2, 4, 6, 12 months with a booster dose at 9 years.

OBJECTIVES

Although the European region is polio free since 2002, the risk of importation from endemic region remains present and a high level of population immunity must be maintained. As part of the surveillance of the circulation of polioviruses and nonpolio enteroviruses in Romania, in addition to virological surveillance we assessed the immunity status against poliomyelitis in AFP and FP cases (children aged under 15 years). It was considered that these subjects might be regarded as a representative sample of the entire children population of the country, and thus their immunity status against poliomyelitis might be considered to be a "control" towards which to compare results of serological surveys carried out in particular groups of the children population, mainly of those considered to be "at risk" in what concerns potential infections with wild polioviruses or VDPVs. In 2002 in the town of Babadag, Tulcea county, a type 1 poliovirus strain was isolated from a VAPP case (occurring in a 5 months old rroma child not vaccinated against poliomyelitis) and from 8 healthy contacts considered to be "at risk" (living in groups with low social and sanitary status, relatively low vaccination coverage (50%), because not all listed with family physicians).

After antigenic and molecular analysis these isolates were confirmed to be VDPV and recombinant (Sabin 1/Sabin 2/Sabin 1) (15).

According to the WHO definitions and recommendations since this AFP case was considerated as "hot" adequate measures were taken in the corresponding county, including mopping up activities among population groups considered at risk. Before starting these mopping-up campaigns which involved all the children up to 7 years of age (n=775), irrespective of their previous antipolio vaccination status, belonging to these groups of population samples of blood for serological investigation were taken from 29 healthy contacts. The main objective was to gain an insight into possible gaps in immunity in this population.

MATERIAL AND METHODS

Acute-phase (AP) and convalescent-phase (CP) serum specimens have been tested for neutralizing antibody to each of the three poliovirus serotypes from cases of AFP (n=99, age = 0.5-13 years) and FP (n=104, age = 0.6-5 years); only one serum specimen was tested for healthy contacts living in groups considered to be "at risk" (n = 29, age = 0.2- 4.4 years).

Antibodies against poliovirus types 1, 2, and 3 were determined at the National Reference Center for Enteroviruses located in the Cantacuzino Institute Bucharest, Romania (NRCE-IC) with a microneutralisation assay using 100 $TCID_{50}$ (100 x 50% tissue culture infective doses) of challenge virus (Sabin strains), according to the WHO - guidelines (16).

Sera were inactivated and two-fold dilutions made of samples in the test medium MEM's Dulbecco from 1 : 4 to 1 : 512 were mixed with 100 $TCID_{50}$ of poliovirus and then incubated for 3 h at 36^0 C. The cell substrate L20B (containing 2 x 10^4 cells/ 0,1 ml) was added. An In-House Reference serum with known poliovirus neutralizing capacity for all serotypes was tested in parallel to control test validity. These mixtures prepared in duplicates and followed-up for 5 days, for cytopathic effects. These tests were considered valid if titers of the control sera did not vary more than two-fold from their median titers. The serum antibody titer was the highest serum dilution that protected 50% of cultures against 100 $TCID_{50}$ of challenge virus. A serum sample was considered positive (indicating immunity to poliomyelitis) if antibodies were present at a dilution ł 1 : 8.

Statistical analysis was performed with Epi Info 6.04d, CDC, Atlanta USA.

RESULTS

During the period 2002-2005, from a total of 150 AFP cases and 154 FP cases investigated virologically only 99 AFP cases and 104 FP cases could have been investigated serologically according to the WHO standard protocol (2 serum specimens were received) (16). Usually when non polio enteroviruses (EVNP) were isolated from samples, in a given case the serological investigation was also directed to measure the antibody levels against the type specific EVNP. Primary isolation of polioviruses and of other enteroviruses was performed at the NRCE-IC using RD and L20B cells. They were typed by neutralisation assay using type specific antibodies. The intratypic differentiation of poliovirus isolates was performed at the Regional WHO Reference Laboratory for Enteroviruses in the Pasteur Institute, Paris (RRL-IP) both by antigenic and molecular methods.

In our study in statistical analysis was included the results obtained from 91 AFP cases, 101 FP cases and 29 healthy contacts living in groups with low social and sanitary status, relatively low vaccination coverage.

AFP cases

From 91 AFP cases, the numbers reported of TOPV received were in concordance with their age for 86 cases, 2 cases were incomplete vaccinated and 3 cases had not received any TOPV. After serological investigation protective levels of antibodies against poliovirus type 1 were detected in 88 cases, against type 2 in 86 cases and against type 3 in 78 cases.

In 2 AFP cases (118/02, 249/02) the number of TOPV doses received indicated an incomplete immunisation (1 single dose until 8 months, and until 3 years of life, respectively). Protective levels of antibodies against types 1 and 2 but not protective for type 3 PV were detected in these subjects.

In 3 AFP cases (274/02, 326/02, 51/04) that had not received any TOPV doses until 4 months, 5 months and 3y11m of life, respectively a seroconversion was detected only for antibodies against the PV type isolated from their samples but no protective levels of antibodies were found against other types of PV.

The VAPP cases appeared in completely (165/02, 184/04), incompletely (118/02)

TABLE I

Immunity status in AFP cases considered with non protective levels of antibodies against different PV types

County	ID Nr / Year	Age Years/ Months	Nr. TOPV doses received	Time after last TOPV Y/M	Virus Isolated	Titer						Obs.
						AP			CP			
						P1	P2	P3	P1	P2	P3	
B	50/02	3y2m	4	2y	-	6	128	16	6	64	32	
PH	75/02	4y6m	4	3y6m	-	16	256	≤4	8	512	8	
BT	118/02	8m	1	2m	PV 1+2+3 Sabin like	512	16	4	320	45	10	VAPP
CT	155/02	4y	4	3y	-	32	22	4	320	256	32	
BZ	165/02	5m	2	1m	PV3 Sabin like	512	512	22	512	512	45	VAPP
NT	219/02	16 days	-	-	-	22	6	128	8	4	128	
CV	249/02	3y	1	1m	PV1+2 Sabin like	64	320	≤4	>512	125	≤4	
SV	274/02	4m	NV	-	PV3 Sabin like	≤4	≤4	16	≤4	4	>512	VAPP
TL	326/02	5m	NV	-	PV1 S1/S2/S1* Sabin like	256	≤4	≤4	512	≤4	≤4	VDPV
CT	568/02	7y	4	6y	-	10	6	≤4	6	4	≤4	
MS	156/03	2y9m	4	9m	-	8	90	6	10	190	4	
AR	253/03	3m	1	1m	PV3 Sabin like	32	512	256	512	512	512	VAPP
IS	385/03	6m	3	0	PV1+ 3 Sabin like	10	512	64				
DJ	51/04	3y11m	NV	-	PV2 Sabin like	6	>512	10	4	>512	10	
CJ	71/04	13y	5	2y	-	512	16	4	256	8	4	
AR	184/04	4m	1	2m	PV1+2 Sabin like	45	45	32	512	64	22	VAPP
GL	213/04	13y	5	4y	-	64	8	6	90	32	10	
MM	263/04	1y5m	4	5m	PV3 Sabin like	512	320	128	512	320	>512	
B	412/04	2y	4	1y	-	190	22	6	190	16	32	
IS	457/04	2y2m	3	1y6m	-	8	32	4	4	512	8	
VS	142/05	4y5m	4	3y5m	-	10	22	6				
NT	222/05	4y	4	3y	-	10	6	4	8	6	6	

and not immunised (274/02, 326/02, 253/02) children. In the immunised children the onset of paralysis occurred within 1 month after vaccination with the first or second TOPV dose ("recipient cases") (table I).

FP cases

For the 101 FP cases the reported number of TOPV doses received were in concordance with their age for 98 cases; 1 case (38/02) was incompletely immunisated and 2 cases (423/02, 525/02) had not received any TOPV. After serological investigation protective levels of antibodies against poliovirus type 1 were detected in 98 cases, against type 2 in 99 cases and against type 3 in 83 cases. Poliovirus type 3 was isolated from 3 FP cases (171/02, 531/02, 363/04) (table II).

Healthy children living in a group considered at risk (HC)

Among the 29 healthy children investigated the reported numbers of TOPV doses received were in concordance with their age for 12 subjects, 10 other subjects (436/02, 437/02, 438/02, 440/02, 444/02, 445/02, 446/02, 447/02, 448/02, 490/02) were found to be incompletely immunised and 7 children (348/02, 441/02, 442/02, 443/02, 483/02, 484/02, 488/02) had never received TOPV. Protective levels of antibodies against poliovirus type 1 were detected in 24 of these children, against type 2 in 23, and against type 3 in 15 subjects (table III).

TABLE II

Immunity status in FP cases considered with non protective levels of antibodies against different PV types

County	ID Nr / Year	Age Years/ Months	Nr TOPV Doses received	Time after last TOPV Y / M	Virus Isolated	Titer AP			Titer CP		
						P1	P2	P3	P1	P2	P3
DJ	38/02	1y6m	1	1y2m	-	<4	<4	<4	<4	<4	<4
BR	76/02	3y1m	4	3y	-	512	320	6	512	512	8
VN	137/02	3y5m	4	2y5m	-	64	125	6	64	256	16
BC	171/02	2y8m	4	1y8m	PV3 Sabin - like	256	180	6	320	125	32
B	201/02	4y3m	4	3y3m	-	10	32	6	22	32	6
VN	363/04	4m	1	2m	PV3 Sabin - like	90	512	128	128	256	190
MS	423/02	3y7m	NV	-	-	128	320	4			
BH	506/02	3y7m	4	2y	-	6	90	90	4	45	512
HD	525/02	4y6m	NV	-	-	4	190	320	4	128	256
DJ	531/02	3y	4	2y	PV3 Sabin - like	64	90	10	>512	>512	512
B	567/02	3y10m	?	?	-	10	64	6	10	32	10
IS	144/03	2y6m	4	1y6m	-	128	190	6	64	256	4
MS	356/03	1y4m	4	2y4m	-	32	64	6	64	90	8
B	8/04	3y5m	4	2y5m	-	10	90	6	8	32	6
MS	207/04	4y9m	4	3y9m	-	512	64	6	320	64	8
VS	245/04	3y8m	4	2y8m	-	64	12	6	32	6	6
MS	377/04	4y6m	4	3y6m	-	10	6	4	10	6	4
B	152/04	4y	4	3y	-	64	45	6	90	10	6
B	303/04	4y8m	4	3y8m	-	16	16	6	32	6	4
VN	1/05	3y	1	1y	PV1+2 Sabin-like	22	32	<4	16	128	<4
DJ	35/05	3y2m	4	2y	-	32	32	4	16	16	4
B	203/05	3y	4	2y	-	32	16	4	22	16	8

TABLE III

Immunity status in unvaccinated, incomplete vaccinated and complete vaccinated "healthy contacts" * of the AFP case 326/02 – recombinant S1/S2/S1

County/town**	ID Nr/ Year	Age Years /Months	Nr. TOPV received	Titer		
				P1	P2	P3
TL/B	348/02	2m	NV	320	>512	320
TL/B	409/02	6m	3	>512	320	320
TL	434/02	2y	4	512	>512	512
TL	435/02	8m	3	512	>512	512
TL	436/02	1y	3	512	>512	512
TL	437/02	1y3m	2	512	512	512
TL	438/02	1y10m	3	512	512	>512
TL	439/02	2y5m	4	190	320	22
TL	440/02	1y	1	<4	<4	<4
TL	441/02	1y2m	NV	8	16	10
TL	442/02	2m	NV	45	22	6
TL	443/02	6m	NV	<4	32	<4
TL	444/02	1y	1	512	320	45
TL	445/02	1y	1	90	512	320
TL	446/02	4m	1	256	512	<4
TL	447/02	1y	2	4	32	4
TL	448/02	6m	2	4	4	4
TL/B	481/02	3m	1	512	64	6
TL/B	482/02	2m	1	512	90	4
TL/B	483/02	6m	NV	90	<4	<4
TL/B	484/02	3m	NV	22	6	4
TL/B	485/02	10m	3	>512	256	90
TL/B	486/02	8m	3	>512	320	320
TL/B	487/02	1y4m	4	512	256	90
TL/B	488/02	6m	NV	>512	190	6
TL/B	489/02	4y4m	4	128	45	4
TL/B	490/02	6m	1	256	6	4
TL/B	491/02	1y6m	4	256	320	32
TL/B	492/02	1y6m	4	>512	256	190

*status of healthy contacts living in groups with relatively low vaccination coverage because not all listed at family physicians

**TL= Tulcea county, B= Babadag town

NV= not vaccinated

Antibody prevalences in the subjects tested were for poliovirus types 1, 2, and 3 for FP case: 97.2 %, 98%, 81.2%; for AFP cases: 96.7%, 94.5%, 85.7% and for the group of healthy children at risk: 85.7%, 82,1%, 53%. The differences of antibody presence against poliomyelitis between cases (FP, AFP) and the healthy children group was statistically significant for all serotypes: type 1 PV (between 96.7% and 85,7%) p=0.047, for type 2 PV (between 94.5% and 82.1%) p=0.013, for type 3 PV (between 83.4% and 53%) p= 0.002 (Fischer's exact test). The median of TOPV doses as inferred from vaccination history in patients with protective antibody levels against all three serotypes was 3.33 and 0.95 for patients with non-protective levels of antibodies. The lowest seroprevalence was observed for type 3 PV for cases and healthy children reported as correctly immunised with TOPV in groups aged 1y 4m-4y 8m for FP cases, 3y 2m-13y for AFP cases and 4y 4m for healthy children. 5 AFP cases were classified as VAPP and they occurred in either incompletely vaccinated (after first and second TOPV received - recipient cases) or unvaccinated children (contact cases). In all the recipient cases paralysis appeared after an interval of 15 - 30 days after having received TOPV.

CONCLUSIONS

VDPV strain was isolated from child that had not received any TOPV and without protective levels of antibodies against all three PV types. In some healthy children aged 2 to 6 months that had not received any TOPV protective levels against type 1 and 2 PV (possibly maternal antibodies) but non-protective levels against type 3 PV were detected.

The seroprevalence of antibodies against poliovirus types 1 and 2 was higher than of type 3. This finding was in according with the other results obtained in different communities (17,18,19) and can be attributed to the lower potency of poliovirus type 3 antigens. The implication of less seroprevalence of antibodies against types 3 PV was that most of the poliovirus strains isolated from cases AFP and FP were with type 3. Although are regarded as immune individuals with a neutralizing antibody titer of ł 1:8, the role of protection assured by memory immunity cannot be excluded. These results confirm the necessity of maintaining a proper vaccine coverage in population, because the reality proved that gaps in population immunity may have established local conditions favouring emergence and spread of cVDPVs even in countries where indigenous wild polioviruses have already been eradicated. A high enough level of immunity should be maintained after the switch in the vaccination strategy in Romania (combined schedule IPV/OPV followed by schedule with only IPV) until all threats of poliovirus are eliminated globally (20).

REFERENCES

1. Melnick JL. Current status of poliovirus infections. *Clin Microbiol Rev* 1996 ; 9 : 293-300.
2. Sabin AB, Boulger LR. History of Sabin attenuated poliovirus oral live vaccine strains. *J Biol Stand* 1973 ; 1 : 115-118.
3. Sabin AB. Oral poliovirus vaccine history of its development and use and current challenge to eliminate poliomyelitis from the world. *J Infect Dis* 1985 ; 151 : 420-436.
4. *** WHO Expanded Programme on Immunization. Global eradication of poliomyelitis by the year 2000. *Weekly Epidemiological Record* 1988 ; 63 : 161-162.
5. *** Global Polio Eradication Initiative Strategic Plan 2004-2008. WHO 2003.
6. Assad F, Cockburn WC. The relation between acute persisting paralysis and poliomyelitis vaccine -results of a ten year inquiy. *Bull WHO* 1982 ; 60 : 231-238.
7. Strebel PM, Sutter RW, Cochi SL et al. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. *Clin Infect Dis* 1992 ; 14 : 568-579.
8. Otelea D, Guillot S, Furione M et al. Genomic modifications in naturally occuring neurovirulent revertants of Sabin 1 polioviruses. *Dev Biol Stand* 1993 ; 78 : 33-38.
9. Kew OM, Morris-Glasgow V, Landaverde M et al. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science* 2002 ; 296 : 356-359

10. Yang CF, Naguib T, Yang S-J et al. Circulation of endemic type 2 vaccine-derived poliovirus in Egypt from 1983 to 1993. *J Virol* 2003 ; 77 : 8366-8377.
11. Rousset D, Rakoto-Andrianarivelo M, Razafindratsimandresy R et al. Recombinant vaccine-derived poliovirus in Madagascar. *Emerg Infect Dis* 2003 ; 9 : 885-887.
12. Shimizu H, Thorley B, Paladin FJ et al. Circulation of type 1 vaccine-derived poliovirus in the Philippines in 2001. *J Virol* 2004 ; 78 : 13512-13521.
13. *** CDC. Poliovirus infections in four unvaccinated children - Minnesota. *MMWR* 2005 ; 54 : 1-3.
14. Strebel PM, Combiescu AA, Nedelcu IN et al. Paralytic poliomyelitis in Romania, 1984-1992. Evidence for a high risk of vaccine associated disease and reintroduction of wild-virus infection. *Am J Epidemiol* 1994 ; 140 : 1111-1124.
15. Combiescu M, Guillot S, Persu A et al. 2006. The circulation of a type 1 triple recombinant vaccine derived poliovirus strain in a limited area in Romania. Accepted in 8.11.2006 for publication in Archives of Virology.
16. *** World Health Organization. Manual for poliovirus surveillance. 1997/2004.WHO/EPI/GEN/97.01. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
17. Frantzidou F, Diza E, Halkia D, Antoniadis A. A seroprevalence study of poliovirus antibody in the population of northern Greece. *Clin Microbiol Infect Dis* 2005 ; 11 : 68-71.
18. CDC. Seroprevalence of poliovirus antibodies among children in a Dominican Community -Puerto Rico, 2002. *MMWR* 2005 ; 580-581.
19. Dietrich S, Claus H, Shreier E. Immunity status against poliomyelitis in Germany : Determination of cut-off values in International Units. *BMC Infect Dis* 2002 ; 2 : 2-7.
20. Roland W, Sutter VM, Caceres P, Mas L The role of routine polio immunization in the post - certification era. *Bull WHO* 2004 ; 82 : 31-41.

NOUTĂŢI

O CREŞTERE A INCIDENŢEI AFECŢIUNILOR CUTANATE LA COPII ?

Proporţia crescândă a bolilor cutanate întâlnite în practica generală reprezintă o parte substanţială a morbidităţii la copii. Sunt disponibile informaţii limitate referitoare la frecvenţa bolilor dermatologice specifice. Scopul studiului a fost de a compara incidenţa ratelor acestor manifestări la copii în practica generală între 1987 şi 2001. S-au folosit date de la toţi copiii între 0-17 ani derivate din 2 studii consecutive efectuate în practica generală olandeză în 1987 şi 2001. Ambele au folosit o înregistrare longitudinală a consultaţiilor de-a lungul a 12 luni. Fiecare manifestare de boală a fost codată conform Clasificării Internaţionale a Îngrijirii Primare. Ratele incidenţelor bolilor dermatologice luate separat au fost calculate prin divizarea tuturor episoadelor noi pentru fiecare cod distinct la riscul general al populaţiei de studiu. Datele au fost stratificate prin criterii socio-demografice. Rata incidenţei tuturor bolilor de piele combinate în practica generală a scăzut între 1987 şi 2001. Printre copii, rata incidenţei a crescut. Fetiţele au prezentat mai multe manifestări cutanate. În partea de sud a Olandei, copiii s-au adresat medicului de familie pentru boli dermatologice mai des decât cei din nordul Olandei. Copiii imigranţilor non-vestici au prezentat relativ mai multe asemenea afecţiuni. În practica generală, ratele incidenţelor bolilor specifice ca impetigo, dermatofitozele şi dermatita atopica au crescut în 2001, în timp ce verucile, dermatita de contact au scăzut. Prin urmare, rata incidenţei per total a tuturor bolilor de piele combinate în practica generală a scăzut în timp ce rata incidenţelor pentru bolile dermatologice bacteriene, ungice şi atopice a crescut (Mohammedamin RS,van der Wounden JC, Koning S, van der Linden MW et al. Increasing incidence of skin disorders in children? A comparison between 1987 and 2001. *BMC Dermatol* 2006 ; 6 : 4-6).

S.C. Lungu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR **ARTICOLE ORIGINALE**

ORAL STREPTOCOCCAL STRAINS ISOLATED FROM ODONTOGENIC INFECTIONS AND THEIR SUSCEPTIBILITY TO ANTIBIOTICS

Gabriela Băncescu[1], Silvia Dumitriu[1,2], Adrian Băncescu[3,2], Marina Pană[2], Manuela Andrei[1]
University of Medicine and Pharmacy "C. Davila" Bucharest
School of Dental Medicine
1 Department of Medical Microbiology
School of Medicine
3 Department of Medical Microbiology
2 Cantacuzino Institute Bucharest

ORAL STREPTOCOCCAL STRAINS ISOLATED FROM ODONTOGENIC INFECTIONS AND THEIR SUSCEPTIBILITY TO ANTIBIOTICS (Abstract): The aim of this study was to identify at species level and to investigate the antibiotic susceptibility of oral streptococcal strains isolated from 100 pus samples collected from Romanian patients with different odontogenic infections. The isolates were identified at species level using the Rapid ID 32 STREP system and their susceptibility was testing by the Etest, against: penicillin G, ampicillin, erythromycin, clindamycin and tetracycline. For the investigation of erythromycin resistance phenotype the disk diffusion test was used. The isolates belonged to several species, with *Streptococcus anginosus* and *Streptococcus oralis* predominating. Reduced susceptibility to beta-lactam antibiotics was found only among the isolates belonging to *S. mitis* and *S. sanguinis* groups. Resistance to erythromycin was detected among all species, except for: *S. constellatus*, *S. intermedius* and *S. gordonii*, and the M phenotype was established, while resistance to tetracycline was detected within all species but *S. gordonii*. In contrast, clindamycin was fully active. As most odontogenic infections are mixed infections, often involving strictly anaerobic bacteria, which are frequently beta-lactamase producers, the association of a penicillin and a beta-lactamase inhibitor, like Amoksiklav, is recommended when the antimicrobial treatment is necessary. **Key words**: ORAL STREPTOCOCCI, ODONTOGENIC INFECTIONS, ANTIBIOTICS SUSCEPTIBILITY

The microbiological studies of odontogenic infections have demonstrated that the microflora is usually polymicrobial, predominately involving strictly anaerobic bacteria and oral streptococci. In Romania, the frequency of pyogenic oral infections is high and although the surgical drainage is of primary importance, antibiotics are sometimes necessary, especially in immunocompromised patients. Penicillin is often prescribed empirically and is still considered the drug of choice (1,2,3). Recently, an emerging resistance to beta-lactam antibiotics among viridans streptococci has been reported and therefore, the aim of the present study was to investigate the antimicrobial susceptibility of oral streptococcal strains isolated from Romanian patients with different odontogenic infections.

MATERIALS AND METHOD

This study has been limited at a total of 100 pus samples obtained by needle aspiration from patients with different odontogenic infections, presenting at "Dr. Dan Theodorescu" Hospital, Bucharest. Gram-stained smears and cultures on Columbia blood agar, agar supplemented with nalidixic acid and sulphamethasine (incubated at 37°C for 24h, in 5% CO_2) and Fastidious Anaerobe Agar (incubated anaerobically, at 37°C, for 48h) were performed in all samples. The presumptive oral streptococcal strains identified by conventional diagnostic methods were further speciated using the Rapid ID 32 STREP system (BioMérieux, France). Isolates were investigated for susceptibility to: penicillin G, ampicillin, erythromycin, clindamycin and tetracycline by the Etest (AB Biodisk, Solna, Sweden), using the *S. pneumoniae* ATCC 49619 as quality control. The inoculum was standardized at 0.5 McFarland turbidity in order to give semiconfluent growth on Müller-Hinton agar (Difco Laboratories, USA) supplemented with 5% sheep blood. The plates were incubated at 35°C for 24h, in 5% CO_2 atmosphere, except for erythromycin and clindamycin when ambient atmosphere was required. Susceptibility breakpoint concentrations were those recommended by the National Committee for Clinical Laboratory Standards (4). The macrolide resistance phenotype was determined with the double disk diffusion test, using the erythromycin disk and clindamycin disk (Becton Dickinson Microbiology Systems, USA), placed at a distance of 20mm each others.

RESULTS

The 95 oral streptococcal strains isolated from the pus samples belonged to the following species (fig. 1): *S. oralis* (52 isolates), *S. anginosus* (30 isolates), *S. mitis* (4 isolates), *S. sanguinis* - formerly known as *S. sanguis* - (4 isolates), *S. constellatus* (3 isolates), *S. intermedius* (1 isolate) and *S. gordonii* (1 isolate).

The minimum inhibitory concentrations (MICs) ranges of the antibiotics tested were the following: penicillin G 0.008-0.75 μg/ml, ampicillin 0.016-0.5 μg/ml, erythromycin 0.016-4 μg/ml, clindamycin 0.016-0.047 μg/ml and tetracycline 0.047-256 μg/ml. Fourteen isolates showed reduced susceptibility to penicillin G: 11 strains of *S. oralis*, 2 strains of *S. mitis* and one strain of *S. sanguinis*, respectively. Of these isolates, one strain of *S. oralis* and one strain of *S. mitis* were intermediate susceptible to ampicillin too. Two isolates of *S. oralis* were intermediate sensitive to erythromycin. Resistance to this macrolide was detected among the following species: *S. oralis* (3 strains), *S. anginosus* (2 strains), *S. mitis* (1 strain) and *S. sanguinis* (1 strain), and the M phenotype was established in each case. All strains were susceptible to clindamycin, while resistance against tetracycline was found in 38 isolates: 23 strains of *S. oralis*, 11 strains of *S. anginosus* and one strain of *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. constellatus* and *S. intermedius* species. Intermediate susceptibility to tetracycline was detected in 9 cases (5 strains of *S. oralis*, 3 strains of *S. anginosus* and one strain of *S. mitis*). The percentage distribution of the oral streptococcal isolates within the 3 category of sensitivity groups is shown in fig. 2. One strain of *S. mitis* was found resistant to erythromycin and intermediate susceptible to tetra-

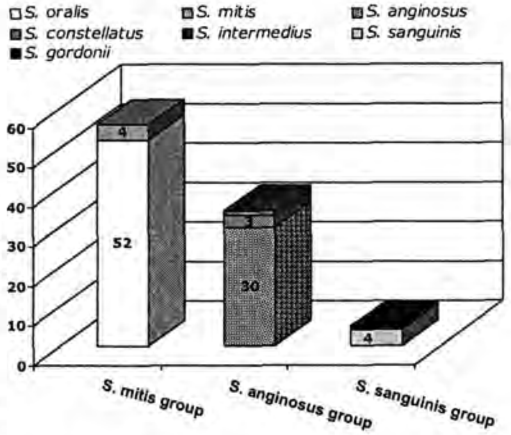


Fig. 1. Distribution of the oral streptococcal isolates by species

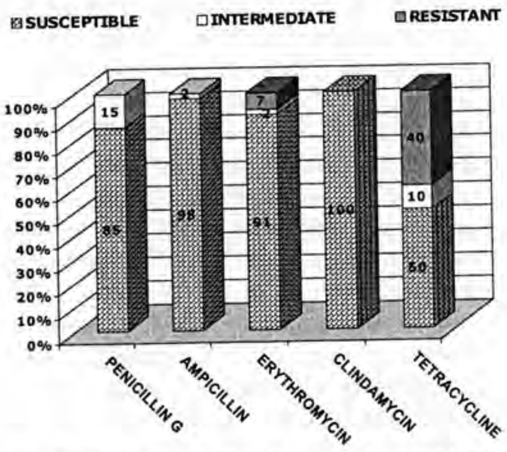


Fig. 2. Distribution (%) of isolates by antibiotic susceptibility

cycline and one strain of *S. oralis* was resistant to both erythromycin and tetracycline.

DISCUSSIONS

Routine susceptibility testing of oral streptococci involved in odontogenic infections is not performed, but it is necessary to test periodically the antimicrobial sensitivity of the isolates of clinical significance belonging to these bacteria. Even if these microorganisms are frequently isolated from oral and nonoral infections, they are often unrecognized as pathogens due to the lack and difficulties in their identification. Therefore, less information is currently available on their antimicrobial susceptibility. In this study the susceptibility of the isolates was determined by the Etest which has been evaluated as an accurate antimicrobial susceptibility method (5,6,7).

In this study, the most isolates were found susceptible to the two beta-lactam antibiotics tested. In contrast to our findings, other researchers reported high rates of penicillin-resistant strains among viridans streptococci isolated from oral and nonoral infections. Recently, a group of researchers from Glasgow Dental Hospital and School, reported 11% and 27% penicillin resistant *S. mitis* and *S. oralis* strains, respectively, isolated from blood cultures (8). These penicillin resistant isolates showed decreased susceptibility to other antibiotics too. The same authors mentioned that their study highlighted the difference regarding the antimicrobial susceptibility between viridans streptococcal species, and that the results are of concern regarding the possibility of spread of antibiotic resistance genes from *S. mitis* and *S. oralis* to *S. pneumoniae*.

- In patients allergic to penicillin, erythromycin is considered the drug of choice (3,7), but the 7% resistant isolates and the 2% intermediate resistant isolates confirmed that the susceptibility to this macrolide may not be predicted before the *in vitro* testing. Other investigators have found higher resistance rates to erythromycin (22-50%) for viridans streptococci, especially in *S. mitis* and *S. oralis*, isolated from oral sites or from blood cultures (8,9,10,11). In the present study the M phenotype was the only one found among the erythromycin resistant strains, while in several studies it was the most prevalent macrolide resistance phenotype detected (9,12), and in other studies it was found in similar frequency as cMLS(B) phenotype (11).

In the present investigation, clindamycin was fully active and it might be a suitable alternative for antimicrobial therapy of odontogenic infections in Romanian patients allergic to penicillin. Other researchers have reported rates of resistance against this antibiotic of about 3-18% among the oral streptococci isolates (8, 10). Our findings indicated a resistance rate to tetracycline of 40% and an intermediate susceptibility rate of about 10%. High frequency of tetracycline-resistance (27-42%) among oral streptococcal isolates has been reported by other microbiologists too (9,10,11,12), indicating that this antibiotic is not recommended in the therapy of diseases in which oral streptococci are involved.

CONCLUSION

Penicillin remains the drug of choice in such infections, despite some reduced susceptibility found among the isolates of *S. mitis* and *S. sanguinis* groups. However, a more appropriate first choice antimicrobial agent is the association of a betalactam antibiotic and a betalactamase inhibitor-like Amoksiklav – due to the frequent association of beta-lactamase producing bacteria.

Acknowledgements

We address our gratitude to our colleagues from "Dr. Dan Theodorescu" Hospital, Bucharest, for their help in samples collecting.

REFERENCES

1. Lewis MAO, Meechan CM, MacFarlane TW, Lamey PJ, Kay EJ. Presentation and antimicrobial treatment of acute oro-facial infections in general dental practice. *Br Dent J* 1989 ; 166 : 41-45.
2. Lewis MAO, MacFarlane TW, McGowan DA. A microbiology and clinical review of the acute dentoalveolar abscess. *Br J Oral Maxillofacial Surg* 1990 ; 28 : 359-366.
3. Lewis MAO, Parkhurst CL, Douglas CWI, Martin MV, Absi EG et al. Prevalence of penicillin resistant bacteria in acute suppurative oral infection. *J Antimicrob Chemother* 1995 ; 35 : 785-791.
4. *** National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 14th Informational Supplement 2004 ; 24 : 124-125.
5. Knapp CC, Washington JA. Comparison of the E test and microdilution for detection of ß-lactam-resistant mutants streptococci that are stably derepressed for type 1 ß-lactamase. *J Clin Microbiol* 1992 ; 30 : 214-215.
6. Doern GV, Ferraro MJ, Brueggemann AB, Ruoff KL. Emergence of high rates of antimicrobial resistance among viridans group streptococci in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1996 ; 40 : 891-894.
7. Renneberg J, Niemann LL, Gutschik E. Antimicrobial susceptibility of 278 streptococcal blood isolates to seven antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 1997 ; 39 : 135-140.
8. Smith A, Jackson MS, Kennedy H. Antimicrobial susceptibility of viridans group streptococcal blood isolates to eight antimicrobial agents. *Scand J Infect Dis* 2004 ; 36 : 259-263.
9. Seppala H, Haaupera M, Al-Jubaish M, Jarvinen H, Jalava J, Houvinen P. Antimicrobial susceptibility patterns and macrolide resistance genes of viridans group streptococci from normal flora. *J Antimicrob Chemother* 2003 ; 52 : 636-644.
10. Uh Y, Shin DH, Jang IH et al. Antimicrobial susceptibility patterns and macrolide resistance genes of viridans group streptococci from blood cultures in Korea. *J Antimicrob Chemother* 2004 ; 53 : 1095-1097.
11. Ergin A, Ercis S, Hascelik G. Macrolide resistance mechanisms and in vitro susceptibility patterns of viridans group streptococci isolated from blood cultures. *J Antimicrob Chemother* 2006 ; 57 : 139-141.
12. Cerda Zolezzi P, Rublo Calvo MC, Millan L et al. Macrolide resistance phenotypes of commensal viridans group streptococci and Gemella spp. and PCR detection of resistance genes. *Int J Antimicrob Agents* 2004 ; 23 : 582-589.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR ARTICOLE ORIGINALE

CORRELATION BETWEEN LINEZOLID ZONE DIAMETER AND MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION VALUES DETERMINED BY REGRESSION ANALYSIS

G. Dimitriu[1], Antonia Poiata[2], Cristina Tuchiluş[2], D. Buiuc[3]
"Gr. T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Pharmacy
1 Mathematics and Informatics Department
2 Microbiology Department
School of Medicine
3 Microbiology Department

CORRELATION BETWEEN LINEZOLID ZONE DIAMETER AND MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION VALUES DETERMINED BY REGRESSION ANALYSIS (Abstract): Linezolid is a new synthetic antibiotic belonging to the oxazolidinone class, available for the therapy of gram-positive infections, caused by methicillin-resistant staphylococci, vacomycin-resistant enterococci and penicillin-resistant pneumococci. The aim of the study was to determine the *in vitro* activity of linezolid against staphylococci strains and also to determine the relationship between the minimum inhibitory concentration (MIC) and inhibition zone diameter by calculate the regression analysis. We tested one hundred *S. aureus* isolates, obtained from healthy persons (nasopharingeal swabs) during 2005 year. The antibiotic susceptibility of strains was determined by disk diffusion standardized method and by agar dilution method using a multipoint inoculator. The relationship between the diameter of the inhibition zone produced by a linezolid disc impregnated with a fixed amount (30 ěg) was determined by regression performed with the least squares method, considering the $\log_2$ of the minimum inhibitory concentrations (MICs) as the independent variable and the zone diameter as the dependent variable. The MIC values expressed in logaritmic form are plotted against inhibition zone diameter (aritmetics scale) of the same strain. The activity of linezolid against staphylococci was very good, with MIC 90 of 1 mg/l. All strains were fully sensitive. The regression line for linezolid passes through a continous series of points that all are approximately located on the a straight line. For each of the MIC values the differences result no greater than 23 mm in diameter sizes were registred. Regression equation was $y = -0.188x + 8.048$. In conclusion, the regression line analysis calculated for linezolid, demonstrates a significant correlation between MIC values and the inhibition zone diameters obtained by a 30 μg disc. **Key words**: LINEZOLID, ZONE DIAMETER, MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION, REGRESSION ANALYSIS

Linezolid is a new synthetic antibiotic belonging to the oxazolidinone class. This agent is available for the therapy of gram-positive infections, caused by methicillin-resistant staphylococci, vacomycin-resistant enterococci and penicillin-resistant pneumococci (1,2).

The precise mechanism of action is not very well underdstood. It is likely based on the interaction of the linezolid with the bacterial protein synthesis by binding at the 50S ribosomal level, mainly resulting in bacteriostatic activity (3). Staphylococci have acquired a greater importance as causal agents in infectious diseases.

The treatment of staphylococci infections is often difficult since many strains have been acquired resistance to antimicrobial agents. The new agents, such as linezolid, may be an alternative in the therapy of infections caused by multiresistant staphylococci strains and should be evaluated *in vitro* antimicrobial activity.

The aim of the study was to determine the *in vitro* activity of linezolid against staphylococci strains and also to determine the relationship between the minimum inhibitory concentration (MIC) and inhibition zone diameter by using the regression analysis.

MATERIALS AND METHODS

Strains.

One hundred *S. aureus* isolates, obtained from healthy persons (nasopharingeal swabs) during 2005 year.

All strains were identified by biochemical test and the tube coagulation test.

Determination of the antibacterial activity.

Minimum inhibitory concentration (MICs)

The minimum inhibitory concentrations (MICs) were determined by Mueller-Hinton agar dilution method using a multipoint inoculator and 10^4 colony forming units (cfu) per spot.

The MICs was defined as the lowest concentration that inhibited visible growth of organisms on the agar plates, after incubation at 35^0C for 24 h. Susceptibilities were interpreted using the National Committee for Clinical Laboratory Standards breakpoints (NCCLS 2005 for linezolid = 4 mg/l susceptible) (4).

Disk diffusion method of sensitivity testing

The antibiotic susceptibility of strains was determined by disk diffusion standardized method (4), using Mueller-Hinton agar (Oxoid). Linezolid disks were obtained from Oxoid Ltd (OXOID, Hampshire, England). Interpretative zone diameter breakpoints for linezolid, according to NCCLS 2005 criteria for 30 μg/disk was ≥ 21 mm for "susceptible" category.

For quality control in the our investigations was used the reference strains *Staphylococcus aureus* ATCC (American Type Culture Collection) 25923.

Regression line correlating and inhibition zone sizes.

The relationship between the diameter of the inhibition zone produced by a linezolid disc impregnated with a fixed amonnt (30 μg) was determined by regression performed with the least squares method considering the $\log_2$ of the MICs as the independent variable and the zone diameter as the dependent variable. The diameter of each zone inhibition was measured to the milimeter with a ruler.

RESULTS AND DISCUSSION

Table I shows the distribution of MIC values range, MIC 50 and MIC 90 of linezolid for the staphylococci strains investigated in regression line analysis. The MIC values expressed in logaritmic form are plotted against inhibition zone diameter (aritmetics scale) of the same strain. The zone diameter is plotted on the horizontal (x) axis as the independent variable, and the MIC values (double concentrations) are plotted on the vertical (y) axis as the dependent variable.

The activity of linezolid against staphylococci was very good, with MIC 90 of 1 mg/l. All strains were fully sensitive.

Based on breakpoint for susceptibility reccomended by NCCLS 2005, the population distribution based on data of the sensitivity to linezolid may be graphically represented, resulting in a scattegram obtained from zone diameters as related to MIC values (fig. 1).

The regression line relating MIC to zone

TABLE I

***In vitro* activity of linezolid against *Staphylococcus aureus* isolates**

No of strains with MICs in mg/l					**MIC 50**	**MIC 90**	**Range**
0,5	1	2	4	8			
32	5	17			0.5	1	0.5 - 2

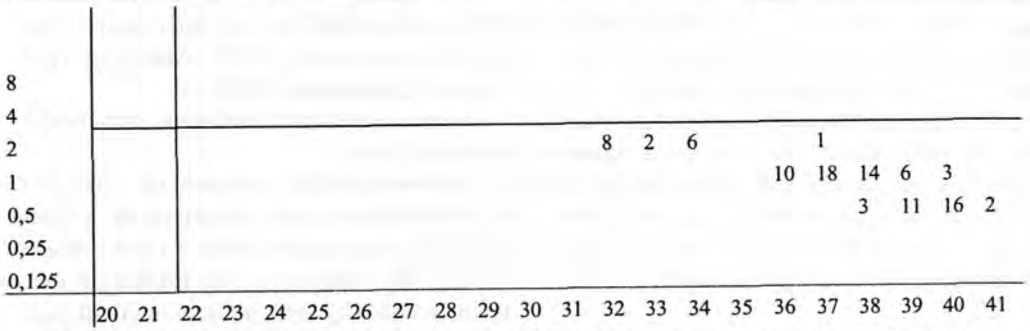


Fig. 1. Scattegram of linezolid MIC values against inhibition zone sizes using a 30 µg disk

TABLE II

Statistical parameters corresponding to the experimental data

Statistical parameter values	**Inhibition zone**	**MIC**
Average	37.4	1.01
Variance	5.737373737	0.252424
Standard deviation	2.395281557	0.502418
Median	38	1
Variation coefficient	0.064044961	0.497444
Slope of the regression line	-0.18820423	-
Intercept of the regression line	8.048838028	-

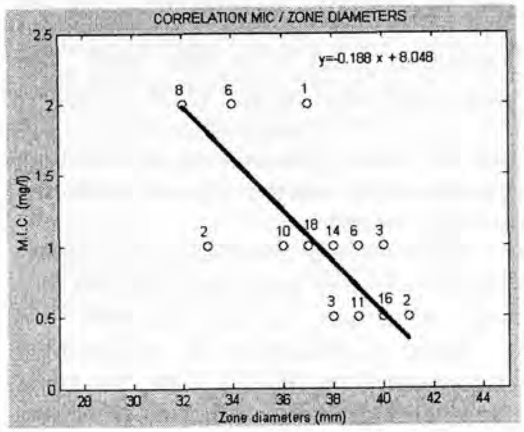


Fig. 2. Regression line for linezolid using a 30 ěg disk defined by the equation
y = - 0.188 x + 8.048

sizes obtained with a 30 µg linezolid disc is shown in fig. 2. The inoculum for disk diffusion method made by emulsifying about ten colonies in sterile saline in order to obtain an opacity comparable to the 0.5 Mc Farland turbidity standard. The range of inhibition zone sizes resulting for tested strains by 30 µg linezolid disks between 32 mm and 41 mm for susceptibile isolates.

Literature data shown that the relationship of zone size to log MIC is approximately linear and the regression lines showing this correlation can by obtained by performing MICs and disk diffusion test simultaneously against a large number of strains (5,6). The regresion line for linezolid goes through a continous series of points that are all approximately located on a straight line. The statistical data resulting from the experimental data analyses are summarized in table II.

It is necessary to have a representative number of strains in each MIC values to obtain a better statistic correlation (7). This requirement is accomplished by investigated strains. A significant number of staphylococci strains are inhibited at concentration values of 0.5 mg/l, 1 mg/ml and 2 mg/l respectively (Table I).

For each of the MIC values the differences result no greater than 23 mm in diameter sizes were registered.

An error of +/- one dilution step in MIC and +/- 2 mm in diffusion tests is possible (8).

CONCLUSION

The regression line calculated for linezolid, demonstrates a significant correlation between MIC values and the inhibition zone diameters obtained by a 30 µg disc. The correlation coefficient is -0.89726434, indicating a strong negative (inverse) correlation among MIC values and inhibition zone diameters.

REFERENCES

1. Jones RN, Johnson DM, Erwin ME. *In vitro* antimicrobial activities and spectra of U-100592 and U-100766, two novel fluorinated oxazolidinones. *Antimicrob Agents Chemother* 1996 ; 40 : 720-726.
2. Zurencxo GE, Yagi BH, Schaadt RD et al. *In vitro* activities of U- 100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1996 ; 40 : 839-845.
3. Moellering RC Jr. A novel antimicrobial agent joins battle against resistant bacteria. *Ann Intern Med* 1999 ; 130 : 155.
4. *** *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Tests M100-S15*. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), 2005.
5. Ericsson H, Tunevall G, Wickman K. The paper disc method for determination of bacteria sensitivity to antibiotics. Relationship between the diameter of the zone of inhibition and the minimum inhibitory concentration. *Scand J Clin Lab Invest* 1960 ; 12 : 414-422.
6. Sherris JC, Rashad AL, Lighthart GA. Laboratory determination of antibiotic susceptibility to ampicillin and cephalotin. *Ann NY Acad Sci* 1967 ; 145 : 248-267.
7. Grimm H. Interpretative Criteria of antimicrobial disk susceptibility test with cefpodoxime. *Infection* 1991 ; 19 (5) : 30-33.
8. Brown D, Blowers R. Disc methods of sensitivity testing and other semiquantitative methods. In : Reeves DS, Phillips I, Williams JD, Wise R editors. *Laboratory Methods in Antimicrobial Chemotherapy*. London : Churchill Livingstone, 1978, 9-29.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

FARMACIE

ARTICOLE ORIGINALE

CONTRIBUŢII LA CARACTERIZAREA CHIMICĂ A POLIHOLOZIDEI BRUTE IZOLATE DIN SUCUL PROASPĂT DE PRESARE AL FRUNZELOR DE VARZĂ ALBĂ

Anca Miron, Monica Hăncianu, Ana Clara Aprotosoaie, Oana Gacea, Ursula Stănescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
Disciplina de Farmacognozie

CONTRIBUTIONS TO CHEMICAL STUDY OF THE RAW POLYSACCHARIDE ISOLATED FROM THE FRESH PRESSED JUICE OF WHITE CABBAGE LEAVES (Abstract): In traditional medicine fresh pressed juice of white cabbage leaves is used in the treatment of many diseases in which immmunity disorders are involved: diabetes mellitus, rheumatism, gastric ulcer, cirrhosis, cancer. The efficiency of fresh cabbage juice might be due to an immunomodulatory activiy. Polysaccharides are hidrosoluble compounds for which there have been pointed out immunomodulatory effects in recent years. This is the reason why a raw polysaccharide was isolated from the fresh pressed juice of white cabbage leaves. The raw polysaccharide was purified and submitted to a chemical study based on analysis of proteic component (quantification of total nitrogen, total proteins and soluble proteins) and analysis of polysaccharidic component (isolation and characterization of main polysaccharidic fractions, identification of main sugar components, quantification of uronic acids). Further *in vitro* studies will evaluate the immunomodulatory capacity of this polysaccharide. **Key words**: WHITE CABBAGE, FRESH PRESSED JUICE, POLYSACCHARIDE, GEL FILTRATION

În medicina tradiţională sucul de presare proaspăt din frunzele de varză albă este utilizat în tratamentul multor afecţiuni în care sunt implicate disfuncţiile imunitare: diabet zaharat, artrite, ulcer gastric, ciroză hepatică, afecţiuni maligne (1,2,3). Întrucât polizaharidele au dovedit, atât *in vitro*, cât şi *in vivo*, reale calităţi imunomodulatoare, este posibil ca multe din efectele benefice ale sucului de presare să fie datorate, cel puţin parţial, unor polizaharide imunomodulatore (4,5,6). Plecând de la această premiză, am izolat şi caracterizat poliholozida brută din sucul de presare proaspăt obţinut din frunzele de varză albă.

MATERIAL ŞI METODĂ

Produsul vegetal luat în lucru a fost constituit din frunze proaspete din căpăţânile de varză albă (*Brassica oleracea* L. *var. capitata* L. f. *alba* DC/*Brassicaceae*).

- **Izolarea poliholozidei brute din sucul de presare proaspăt**

Materialul vegetal proaspăt (1000 g) a fost mărunţit şi apoi presat. Din sucul de presare proaspăt poliholozida brută a fost precipitată prin adăugarea unui volum de 5 ori mai mare de amestec metanol-acetonă în proporţie de 1 : 1. Amestecul a fost lăsat în repaus la rece timp de 24 ore, apoi supernatantul a fost decantat. Precipitatul a fost filtrat şi uscat la etuvă la 30-40° C. Astfel a fost obţinută poliholozida brută codificată BB (4,5,6). Aceasta a fost purificată prin redizolvare în apă în proporţie de 1 : 100 la 50° C, urmată de răcire, centrifugare 10 min. la 3000 turaţii/min. şi liofilizarea supernatantului. A fost astfel obţinută poliholozida purificată codificată PB.

- **Caracterizarea poliholozidei izolate**

A. Studiul fracţiunii proteice

Analiza fracţiunii proteice, coprecipitate odată cu fracţiunile poliholozidice, a presupus determinarea conţinutului în azot total şi în proteine totale prin metoda Kjeldahl, precum şi determinarea cantitativă a proteinelor solubile prin metoda Lowry (7,8).

B. Studiul fracţiunii poliholozidice

Studiul fracţiunii poliholozidice s-a realizat prin metode diferite şi a cuprins:

- cromatografia pe coloană de schimbător anionic pentru determinarea numărului şi caracterului (neutru sau acid) al celor mai importante fracţiuni poliholozidice;

- cromatografia de gel-permeaţie la înaltă presiune (HP-GPC) pentru identificarea componentelor din fiecare fracţiune poliholozidică şi determinarea greutăţilor moleculare aproximative ale acestora;

- cromatografia de gel-filtrare pentru o purificare mai avansată a poliholozidei izolate;

- determinarea monomerilor glucidici constituenţi şi a conţinutului în acizi uronici pentru fracţiunea poliholozidică purificată prin gel-filtrare.

Cromatografia pe coloană de schimbător anionic

Condiţii de cromatografiere:

Coloană cromatografică: d = 2 cm; h = 25 cm;

Fază staţionară: DEAE - Sepharose CL-6B (Farmacia, Freiburg, Germania);

Fază mobilă: apă distilată; soluţie clorură de sodiu (0-1 M) în gradient linear (Gradient-Mixer GM 1, Farmacia, Freiburg, Germania);

Probă: 200 mg PB dizolvate în 20 ml apă distilată;

Pompă: Microperpex LKB 2132 (Farmacia, Freiburg, Germania); volum calibrat: 1 ml; diametru tubular: 1,3 mm; flux: 30 ml/oră;

Detector: polarimetru Perkin Elmer 241; cuve de 1 ml (Perkin Elmer, Norwalk, SUA); măsurarea rotaţiei optice s-a realizat la 365 nm (Hg), respectiv la 589 nm (Na) în soluţie apoasă;

Colector de fracţiuni: Multirac 2111 LKB (Farmacia, Freiburg, Germania).

Proba (20 ml soluţie 1% PB în apă distilată) a fost aplicată pe o coloană de DEAE-Sepharose CL-6B, eluţia coloanei făcându-se iniţial cu apă distilată, apoi cu soluţie de clorură de sodiu în gradient de molaritate de la 0 la 1 M. Fracţiunile eluate au fost polarimetrate, valoarea devierii planului luminii polarizate fiind înregistrată grafic ceea ce a condus la obţinerea curbei de eluţie şi conturarea fracţiunilor poliholozidice componente. Eluatele corespunzătoare fracţiunii neutre au fost comasate şi liofilizate (PB-1). Fracţiunile acide, identificate prin intermediul curbei de eluţie, au fost comasate, dializate faţă de apă demineralizată timp de 48 de ore (membrană VisKingŇ Dialysis Tubing 36/32 - Serva - Germania, d = 27 mm, volum de excludere 6.000 D) şi apoi liofilizate (PB-2) (4, 5, 6).

Cromatografia de gel-permeaţie la înaltă presiune (HP-GPC)

Condiţii de cromatografiere:

Aparat: cromatograf HP-GPC Waters Ass. Inc. (Waters, Millipore, Milford, SUA);

Faze staţionare: coloana de precromatografiere, cu lungimea de 10 cm, umplută cu material proteic I-125 (Bischoff, Germania); coloane cromatografice tip m-Bondagel E-125 şi E-500 (Waters, Millipore, Milford, SUA), cuplate în serie, cu domeniul nominal de separare pentru substanţe cu greutăţi moleculare aproximative cuprinse între 2.000 şi 500.000 D;

Fază mobilă: tampon fosfat 0,2 M, pH = 6;

Etalonare: soluţii 1% în tampon fosfat 0,2 M ale dextranilor T 110, T 70, T 40, T

10 (Farmacia, Freiburg, Germania) şi glucozei (Merck, Darmstadt, Germania);

Probă: 1 mg PB-1 şi respectiv, PB-2 dizolvat în 100 ml tampon fosfat 0,2 M la pH = 6; volum injectat = 10 ml soluţie 1%;

Injector: U6K (Waters, Millipore, Milford, SUA);

Pompă: Merck - Hitachi L – 6000 (Merck, Darmstadt, Germania); flux: 0,5 ml/min; presiunea: 0,7 bar;

Detector: refractometru diferenţial R-401 (Waters, Millipore, Milford, SUA); Uvicord SD, LKB 2158, filtrul UV 206 nm (Waters, Millipore, Milford, SUA) (4, 5, 6).

Cromatografia de gel-filtrare

Condiţii de cromatografiere:

Aparat: lichid cromatograf Perkin Elmer Series II (Perkin Elmer, Norwalk, SUA);

Coloană cromatografică: d = 2,5 cm; l = 100 cm;

Fază staţionară: Sephacryl S-300 HR (Farmacia, Freiburg, Germania), cu domeniul de separare pentru substanţe cu greutăţi moleculare cuprinse între 2.000 D şi 400.000 D;

Fază mobilă: apă distilată;

Probă: 10 mg PB dizolvate în 1 ml apă distilată;

Flux: 3 ml/min;

Colector de fracţiuni: Multirac 2111 LKB (Farmacia, Freiburg, Germania);

Detector: refractometru RID-SA Shimadzu (Japonia).

Eluatul obţinut în urma purificării prin gel-filtrare a fost liofilizat. Astfel, a fost obţinută o subfracţiune poliholozidică codificată PB' (4, 5, 6).

Determinarea monomerilor glucidici constituenţi

Subfracţiunea poliholozidică PB' a fost hidrolizată în mediu acid (acid trifluoracetic 2M, 90 min. la 121°C). Monomerii glucidici eliberaţi prin hidroliză acidă au fost identificaţi prin cromatografie pe strat subţire (fază staţionară: Kieselgel 60 F 254 Fertigplatten - Merck, Darmstadt, Germania; fază mobilă: cloroform-metanol-apă 5 : 8 : 1; revelare: acid difenil-amino-fosforic, 5 min. la 105°C) (9).

Determinarea conţinutului în acizi uronici

Conţinutul în acizi uronici al PB' a fost determinat prin metoda elaborată de Blumenkrantz et al. bazată pe proprietatea acestora de a forma compuşi de culoare violet, colorimetrabili în prezenţă de borax/acid sulfuric concentrat şi m-hidroxidifenil în mediu alcalin (10).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

- **Izolarea poliholozidei brute din sucul de presare proaspăt**

Poliholozida brută BB a fost izolată prin precipitarea sucului de presare proaspăt cu amestec metanol-acetonă în proporţie de 1 : 1. Deoarece în timpul precipitării cu metanol-acetonă au fost antrenaţi, pe lângă poliholozide şi proteine, şi compuşi cu greutăţi moleculare mici, s-a recurs la o purificare grosieră a totalului poliholozidic brut BB prin redizolvare în apă, centrifugare şi liofilizarea supernatantului. Prin acest procedeu au fost îndepărtaţi compuşii cu o hidrosolubilitate scăzută antrenaţi în timpul precipitării extractului apos cu amestecul metanol-acetonă (1 : 1). A fost obţinută astfel o fracţiune poliholozidică purificată codificată PB; aceasta conţine, pe lângă componente macromoleculare, şi un număr redus de compuşi hidrosolubili, cu greutăţi moleculare mici, proprietate datorită căreia nu au putut fi îndepărtaţi în totalitate prin operaţia de purificare mai sus menţionată.

Randamentele de obţinere ale poliholozidelor BB şi PB sunt redate în tabelul I.

- **Caracterizarea poliholozidei izolate**

A. Studiul fracţiunii proteice

Pentru analiza fracţiunii proteice s-a recurs la trei determinări şi anume: determinarea conţinutului în azot total, în proteine totale şi în proteine solubile.

Rezultatele obţinute sunt redate în tab. II.

TABELUL I

Randamentele de obţinere ale poliholozidelor BB şi PB

Poliholozidă	Codificare	Randament de obținere (g/100 g material vegetal proaspăt)
Total poliholozidic brut	BB	0,6308
Fracţiune poliholozidică purificată	PB	0,1479

TABELUL II

Compoziţia fracţiunii proteice a PB

Poliholozidă	N total (%)	Proteine totale (%)	Proteine solubile (%)
PB	3,5520	20,2464	8,5681

B. Studiul fracţiunii poliholozidice

Cromatografia pe coloană de schimbător anionic

Pentru fracţionarea componentelor poliholozidice existente în PB s-a utilizat cromatografia pe coloană de schimbător anionic. În acest scop, o soluţie 1 % PB în apă distilată a fost aplicată pe o coloană de DEAE- Sepharose CL-6B sub formă de acetat, eluţia coloanei făcându-se iniţial cu apă distilată, apoi cu soluţie de clorură de sodiu în gradient de molaritate de la 0 la 1 M. Prin eluarea coloanei cromatografice cu apă distilată au fost izolate fracţiunile poliholozidice neutre, în timp ce soluţia de clorură de sodiu în gradient de molaritate a eluat fracţiunile acide dependent de gradul lor de aciditate. Eluatele obţinute au fost polarimetrate, aspectul curbei de eluţie obţinute fiind redat în fig. 1.

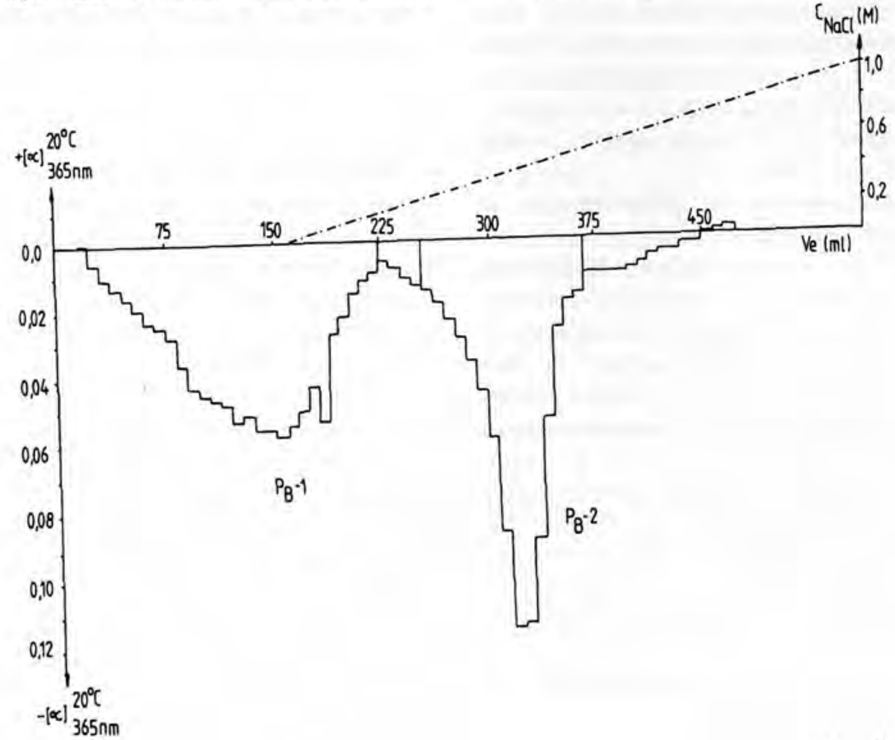


Fig. 1. Curba de eluţie obţinută prin polarimetrare la cromatografierea PB pe coloană de schimbător anionic DEAE- Sepharose CL-6B

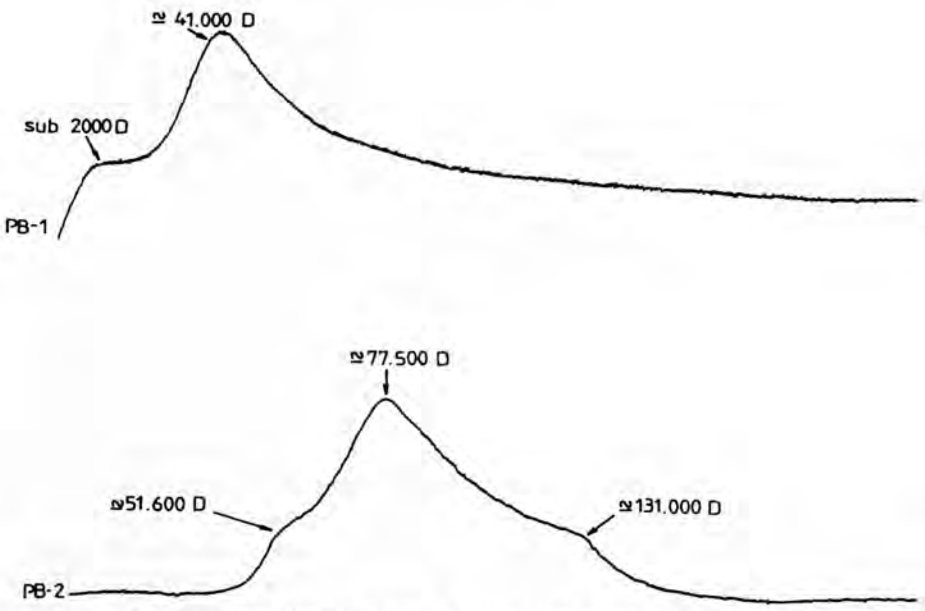


Fig. 2. Analiza HP-GPC a fracţiunilor poliholozidice PB-1 şi PB-2

Analizând aspectul acestei curbe se constată că poliholozida din compoziţia PB este constituită din două fracţiuni majore, levogire, care diferă prin caracterul lor chimic ; astfel, fracţiunea PB-1 este neutră, în timp ce PB-2 este acidă.

Cromatografia de gel-permeaţie la înaltă presiune (HP-GPC)

Analizând aspectul curbelor înregistrate la analiza HP-GPC a fracţiunilor poliholozidice PB-1 şi PB-2 (fig. 2), se constată că nici una din cele două fracţiuni nu este omogenă. Astfel, PB-1 este constituită dintr-o componentă majoră cu greutatea moleculară aproximativă de 41.000 D şi o componentă în cantitate neglijabilă cu greutatea moleculară aproximativă sub 2.000 D. PB-2 este formată dintr-o componentă majoră cu greutatea moleculară aproximativă de 77.500 D şi două componente nesemnificative din punct de vedere cantitativ, cu greutăţi moleculare aproximative de 51.600 D şi respectiv, 131.000 D.

Cromatografia de gel-filtrare

Analiza cromatografică pe strat subţire a poliholozidei PB nu a permis identificarea monomerilor glucidici constituenţi ai lanţului poliholozidic rezultaţi după hidroliză totală în mediu acid. Aceasta s-a datorat prezenţei, pe placa cromatografică, a unui număr mare de spoturi diferit colorate corespunzătoare compuşilor cu greutăţi moleculare mici prezenţi în sucul de presare şi antrenaţi în timpul precipitării cu amestecul metanol-acetonă. Din acest motiv, s-a recurs la îndepărtarea componentelor cu moleculă mică prin gel-filtrare.

Pentru purificarea prin gel-filtrare s-a folosit Sephacryl S-300 HR plecând de la considerentul că fracţiunile poliholozidice interesante pentru studiul chimic sunt componente a căror greutate moleculară este plasată între 41.000 D şi 77.500 D. La analiza HP-GPC a fracţiunii PB-2 a fost identificată şi o componentă cu greutate moleculară aproximativă de 131.000 D, cantitativ nesemnificativă. Din acest motiv, s-a ales un domeniu de gel-permeaţie mai larg, cuprins între 2.000 D şi 400.000 D.

În urma purificării prin gel-filtrare a fost obţinută fracţiunea poliholozidică codificată PB' ; randament de obţinere - 33,539%.

Determinarea monomerilor glucidici constituenţi

Determinarea monomerilor glucidici constituenţi ai lanţului poliholozidic s-a realizat prin cromatografie pe strat subţire, după o prealabilă hidroliză acidă totală. S-au utilizat diferite faze staţionare, faze mobile şi tehnici de revelare. Cea mai bună separare a monomerilor glucidici s-a realizat pe Kieselgel 60 F 254 în sistemul cloroform-metanol-apă (5 : 8 : 1) care a permis evidenţierea, în hidrolizatul poliholozidei PB', a glucozei, galactozei, acidului glucuronic şi a unui monomer glucidic neidentificat din lipsa etalonului corespunzător ; este posibil ca acest monomer glucidic să fie o oză specială.

Determinarea conţinutului în acizi uronici

Pentru fracţiunea poliholozidică purificată PB' conţinutul în acizi uronici determinat, conform tehnicii menţionate, a fost de 1,97 %.

CONCLUZII

Din sucul de presare proaspăt al frunzelor de varză albă a fost izolată poliholozida brută BB ; randament de obţinere : 0,6308% (g/100 g material vegetal proaspăt). Studiul chimic al acestui total poliholozidic, purificat grosier, a evidenţiat faptul că este constituit, în principal, dintr-o componentă proteică şi o componentă poliholozidică. Astfel, poliholozida purificată PB conţine 3,5520% N total, 20,2464% proteine totale şi 8,5681% proteine solubile şi este constituită din două fracţiuni poliholozidice majore, levogire, una neutră (PB-1) şi cealaltă acidă (PB-2). PB-1 este formată dintr-o componentă majoră cu greutatea moleculară aproximativă de 41.000 D şi o componentă în cantitate neglijabilă (greutate moleculară aproximativă sub 2.000 D). PB-2 este constiuită dintr-o componentă majoră cu greutatea moleculară aproximativă de 77.500 D şi două componente nesemnificative din punct de vedere cantitativ (greutăţi moleculare aproximative de 51.600 D şi respectiv, 131.000 D). După purificarea prin gel-filtrare a PB au fost identificaţi principalii monomeri constituenţi ai lanţurilor poliholozidice (glucoza, galactoza, acidul glucuronic) şi s-a determinat conţinutul în acizi uronici (1,97%).

În continuare, va fi evaluată *in vitro* capacitatea imunomodulatoare a poliholozidei izolate.

Prezenta lucrare constituie parte a grantului CNCSIS tip A 817/2006.

BIBLIOGRAFIE

1. Guarrera PM. Traditional phytotherapy in Central Italy (Marche, Abruzzo and Latium). *Fitoterapia* 2005 ; 76 : 1-25.
2. Akhtar MS, Munir M. Evaluation of the gastric antiulcerogenic effects of *Solanum nigrum*, *Brassica oleracea* and *Ocimum basilicum* in rats. *J Ethnopharmacol* 1989 ; 27 : 163-176.
3. Roman-Ramos R, Flores-Saenz JL, Alarcon-Aguilar FJ. Anti-hyperglycemic effect of some edible plants. *J Ethnopharmacol* 1995 ; 48 : 25-32.
4. Samuelsen AB, Paulsen BS, Wold JK, Otsuka H, Yamada H, Espevik T. Isolation and partial characterization of biologically active polysaccharides from *Plantago major* L.. *Phytotherapy Res* 1995 ; 9 : 211-218.
5. Ingolfsdottir K, Jurcic K, Fischer B, Wagner H. Immunologically active polysaccharide from *Cetraria islandica*. *Planta Med* 1994 ; 60 (6) : 527-531.

6. Ohara N, Tomoda M, Shimizu N, Gonda R. Characterization of a novel acidic polysaccharide with immunological activities from the rhizome of *Cnidium officinale*. *Chem Pharm Bull* 1994 ; 42 (9) : 1886-1889.
7. Cuciureanu R, Voitcu M. *Chimie sanitară, lucrări practice*. Iaşi : Litografia UMF Iaşi, 1996, 148-149.
8. Lowry OH, Rosenbrough HJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951 ; 193 : 203-275.
9. Canigueral S, Muller BM, Salvia MJ, Iglesias J, Franz G. Analysis of hidrosoluble polysaccharides from *Ramonda myconi* leaves. *Planta Med* 1994 ; 60 (1) : 73-76.
10. Blumenkrantz N, Asboe G. Quantitative determination of uronic acids. *Anal Biochem*. 1973 ; 54 : 484-489.

NOUTĂȚI

Clostridium aldenense Şi *Clostridium citroniae* izolate din infecŢii clinice umane

După morfologia coloniilor şi a celulelor şi prin teste biochimice au fost identificate 108 izolate de *Clostridium clostridioforme*. Studii recente au demonstrat că există trei specii diferite în grupul *C. clostridioforme* : *C. hathwayi*, *C. bolteae* si *C. clostridioforme*. Izolatele studiate de autorii articolului au fost reexaminate prin teste biochimice şi enzimatice. 44 de izolate au fost reidentificate ca *C. hathwayi, 34* ca si *C. bolteae*, 5 ca *C. clostridioforme* şi numai unul ca *C. symbiosum*. 22 de tulpini au fost identificate prin secventiere genică cu gena16SrARN, şi deşi aceste tulpini erau microscopic şi morfologic identice, fenotipic au fost diferite, iar numai 96-98% s-au dovedit similare în urma secvenţierii genice. 20 dintre aceste tuplini au fost indol-pozitive. Autorii studiului au propus ca tulpinile de *Clostridium aldenense* sp. nov. şi *Clostridium citroniae* sp. nov. să fie numite ca aceste noi specii. Tulpinile au fost identificate biochimic : rafinoza, ramnoza, alfa-galactozidaza şi beta- galactozidaza : pozitivă, negativă, pozitivă şi pozitivă pentru prima specie, respectiv, negativă, pozitivă, negativă şi negativă, pentru a doua specie. Tulpinile de *Clostridium aldenense* au fost RMA 9741 (ATCC BAA-1318 ; CCUG 52204), iar tulpinile de *Clostridium citroniae* au fost RMA 16102 (ATCC BAA-1317 ; CCUG). (Warren YA, Tyrrell KL, Citron DM, Goldstein EJC. *Clostridium aldenense* sp. nov. and *Clostridium citroniae* sp. nov. isolated from human clinical infections. *J Clin Microbiol* 2006 ; 44 (7) : 2416-2422).

Cristina Tuchiluş

Streptococcus pneumoniae TOLERANT LA VANCOMICINĂ ÎN COREEA

Un studiu naţional de supraveghere a rezistenţei la antibiotice a *Streptococcus pneumoniae*, desfăşurat în Coreea, a vizat toleranţa la vancomicină. Între martie şi august 2002 s-au izolat 188 de tulpini, dintre care 2 au fost tolerante la vancomicină. Pneumococii toleranţi la vancomicină au provenit din sputa a doi pacienţi internaţi în secţii de terapie intensivă din spitale diferite şi supuşi unei antibioticoterapii prelungite (nu pentru pneumonie pneumococică). Tulpinile erau rezistente la penicilină şi cefotaxim. Analiza genetică a demonstrat că cei 2 *S. pneumoniae* vancomicino-toleranţi (VTSP) au apărut independent în Coreea, sugerând o prevalenţă de 1,1%. Emergenţa VTSP ameninţă serios Coreea, ţară cu o rată înaltă a rezistenţei la penicilină a pneumococului. Relevanţa clinică a VTSP rămâne un subiect de investigat (Sung H, Shin HB, Kim MN et al. Vancomycin-Tolerant *Streptococcus pneumoniae* in Korea. *J Clin Microbiol* 2006 ; 44 (10) : 3524-3528).

Brînduşa Copăcianu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

NOI DERIVAŢI BIOLOGIC ACTIVI AI INDOMETACINULUI ŞI ACIDULUI ACETILSALICILIC. SINTEZA, CARACTERIZAREA FIZICO-CHIMICĂ ŞI VALIDAREA STRUCTURII

Cătălina Stan[1], Alina Ştefanache[2], M. Dumitrache[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Industria Medicamentului şi Biotehnologii Farmaceutice
2 Disciplina de Chimie generală şi anorganică

NEW BIOLOGICAL ACTIVE DERIVATIVES OF INDOMETHACIN AND ACETYL-SALICYLIC ACID. Synthesis, physico-chemical characterisation and structure validation (abstract) : It is well known that niflumic acid glycinamide has a good antiinflammatory action useful in gum inflammatory diseases. The objective of this study was to obtain new glycinamides of acetylsalicylic acid and indomethacin, which could have a better antiinflammatory action than niflumic acid glycinamide. The study presents the synthesis, physico-chemical characterisation and structure validation of these glycinamides. **Key words** : GLYCINAMIDES, ACETYL-SALICYLIC ACID, INDOMETHACIN, NIFLUMIC ACID

Glicinamida acidului niflumic este folosită ca antiinflamator local în tratamentul afecţiunilor inflamatorii ale ţesuturilor moi şi mucoaselor (1,2). Se găseşte în compoziţia produsului Nifluril gel în concentraţie de 3%, alături de o substanţă antibacteriană.

Am considerat că şi alte glicinamide pot avea acţiune antiinflamatoare, eventual superioară glicinamidei acidului niflumic.

Ţinând cont de aceste date am sintetizat glicinamida acidului acetilsalicilic şi a indometacinului, am determinat caracteristicile lor fizico-chimice şi am validat structura acestora. În studiile ulterioare se vor determina şi proprietăţile lor antiinflamatoare.

MATERIAL ŞI METODĂ

Sinteza glicinamidei acidului acetilsalicilic (fig. 1) şi a glicinamidei indometa-

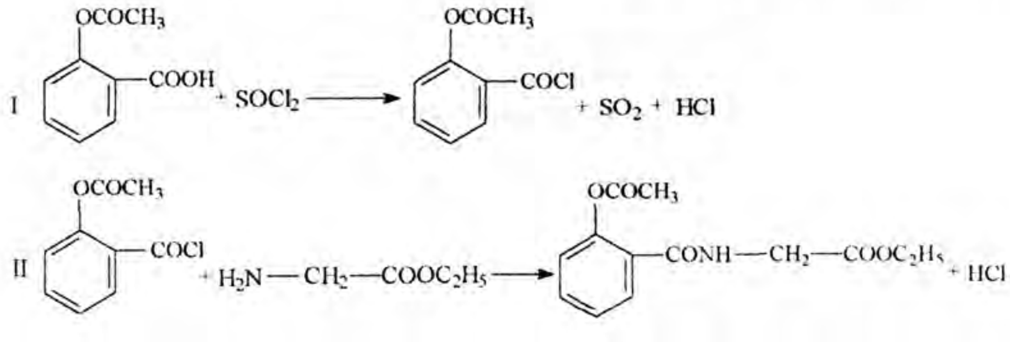


Fig. 1. Sinteza glicinamidei acidului acetilsalicilic

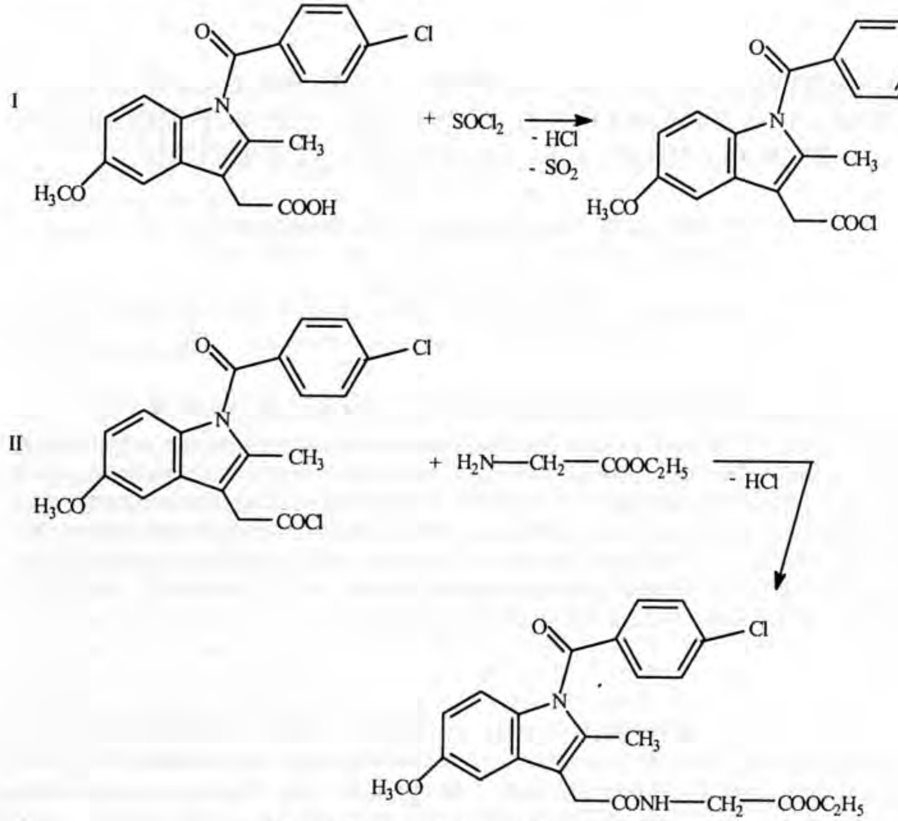


Fig. 2. Sinteza glicinamidei indometacinului

cinului (fig. 2) s-a realizat în două etape, astfel:

I. obţinerea clorurii acide a acidului acetilsalicilic şi respectiv indometacinului, folosind clorura de tionil;

II. acilarea esterului etilic al glicinei cu clorurile acide obţinute.

Sintezele celor două glicinamide sunt asemănătoare ca mod de lucru, de aceea o vom prezenta doar pe cea a glicinamidei acidului acetilsalicilic.

În 90 ml diclormetan se dizolvă 20 g acid acetilsalicilic peste care se adaugă în porţiuni 10 ml clorură de tionil p.a. (în exces cu 20% faţă de cantitatea stoechiometrică). Se refluxează amestecul pe baia de apă timp de 4 ore. După răcirea amestecului, se distilă sub vid excesul de clorură de tionil şi diclormetanul, când se obţin 20 g clorură acidă a acidului acetilsalicilic, sub forma unui lichid brun cu miros înţepător. Peste această clorură acidă se adaugă acetonă astfel încât să se obţină o soluţie de concentraţie 20%.

Separat se obţine o soluţie hidro-acetonică 1 : 1 a esterului etilic al glicinei (10 g).

Peste soluţia acetonică a clorurii acide a acidului acetilsalicilic, răcită la 0-5°C, se adaugă timp de 2 ore soluţia hidro-acetonică a esterului etilic al glicinei. Se perfectează reacţia în aceleaşi condiţii încă 30 de minute.

Amestecul de reacţie se aduce într-o pâlnie de separare şi se extrage de două ori cu câte 30 ml eter etilic. Stratul eteric separat se aduce într-o capsulă de porţelan şi se

evaporă pe baie de apă.

Se obţine glicinamida acidului acetilsalicilic ca o pulbere cristalină, bej-deschis, inodoră, cu un randament total de 90,2%.

La fel se obţine şi glicinamida indometacinului, ca o pulbere alb-gălbuie, inodoră, cu un randament total de 89,0%.

Substanţele au fost caracterizate din punct de vedere fizico-chimic.

Punctele de topire s-au determinat cu ajutorul aparatului Boetius, analiza elementală s-a realizat cu analizorul Exeter Analytical CE 440, iar analiza spectrală IR cu ajutorul unui aparat Specord 71 IR, prin pastilare în KBr.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

S-au obţinut doi noi compuşi, glicinamida acidului acetilsalicilic şi glicinamida indometacinului.

Glicinamida acidului acetilsalicilic se prezintă ca o substanţă cristalină, de culoare bej-deschis, inodoră, având un punct de topire de 114-115°C, iar glicinamida indometacinului este o substanţă alb-gălbuie, inodoră, ce are un punct de topire de 145°C.

TABELUL I

Punctele de topire ale compuşilor iniţiali şi ale produşilor

Substanţa	Punct de topire (°C)
Acid acetilsalicilic (Merck)	138-140
Glicinamida acidului acetilsalicilic	114-115
Indometacin (Merck)	162
Glicinamida indometacinului	145

Punctele de topire sunt diferite de cele ale substanţelor iniţiale (tab. I), pentru ambii produşi (3).

Ambele substanţe au fost caracterizate prin formulă moleculară, masă relativă, puncte de topire, randamente şi prin realizarea analizei elementale (tab. II).

Analiza spectrală IR a confirmat structura lor (4,5). În spectrul IR al glicinamidei acidului acetilsalicilic apare o bandă intensă la 3300 cm^{-1} ce corespunde grupării NH amidice, la 1680 cm^{-1} banda corespunzătoare amidei I şi la 1530 cm^{-1} banda corespunzătoare amidei II. La 1720 cm^{-1} apare banda de vibraţie a grupării ester aromatice Ar-COOR' şi la 1735 cm^{-1} apare banda de vibraţie a esterului alifatic R-COOR'. Este prezentă în spectrul IR şi banda de vibraţie atribuită nucleului aromatic o-disubstituit, la 735 cm^{-1}.

În spectrul IR al glicinamidei indometacinului apare o bandă intensă la 3280 cm^{-1} ce corespunde grupării NH amidice, iar la 1670 cm^{-1} şi 1520 cm^{-1} banda corespunzătoare amidei I şi respectiv amidei II. Este prezentă în spectrul IR şi banda de vibraţie atribuită nucleului benzenic p-clor disubstituit, la 1090 cm^{-1}. La 1750 cm^{-1} apare banda de vibraţie a esterului alifatic R-COOR'.

Analiza elementală, punctele de topire şi spectrele IR au confirmat structurile substanţelor sintetizate.

CONCLUZII

Au fost obţinuţi doi noi compuşi, glicinamidele acidului acetilsalicilic şi indometa-

TABELUL II

Caracteristicile fizico-chimice ale compuşilor sintetizaţi

Compus	Formula moleculară	Masa relativă	Punct de topire (°C)	η (%)	Analiza elementală Calculat/Găsit		
					C%	H%	N%
Glicinamida acidului acetilsalicilic	$C_{13}H_{15}NO_5$	265,08	114-115	90,2	58,89/58,80	5,65/5,59	5,28/5,21
Glicinamida indometacin	$C_{23}H_{23}ClN_2O_5$	442,63	145	89,0	62,40/62,33	5,19/5,10	6,32/6,26

cinului.

Compuşii au fost caracterizaţi prin formulă moleculară, masă relativă şi puncte de topire.

Structurile lor au fost confirmate de analiza elementală C, H, N şi de analiza spectrală IR. Studiile ulterioare vor evidenţia şi proprietăţile lor antiinflamatoare, ce se presupun a fi mai intense decât ale glicinamidei acidului niflumic.

BIBLIOGRAFIE

1. Schwach-Abdellaoui K, Vivien-Castioni N, Gurny R. Local delivery of antimicrobial agents for the treatment of periodontal diseases. *Eur J Pharm Biopharm* 2000 ; 50 : 83-99.
2. Higashi K, Matsushita M, Morisaky K, Hayashi SI, Mayumi T. Local drug delivery systems for the treatment of periodontal disease. *J Pharmacobio Dyn* 1991 ; 14 : 72-81.
3. *** *The Merck Index*. 13th ed. Whitehouse Station NJ : Merck & Co Inc., 2001.
4. Gyeresi A, Kelemen H, Marcu I. *Analiza spectrală în infraroşu a substanţelor medicamentoase*. Tg. Mureş : Lit UMF, 1996.
5. Pretsch E, Clerc T, Seibl J, Simon W (trad. Castells J, Camps F). *Tablas para la elucidacion estructural de compuestos organicos por metodos espectroscopicos*. Madrid : Alhambra S.A., 1988.

NOUTĂŢI

INHIBAREA FLOREI BACTERIENE REZIDUALE PRIN UTILIZAREA CLORHEXIDINEI ÎN TRATAMENTUL ATRAUMATIC RESTAURATIV AL LEZIUNILOR CARIOASE

Gluconatul de clorhexidină reprezintă antisepticul de elecţie utilizat în prevenirea şi controlul bolii carioase, fiind de cele mai multe ori sub forma soluţiilor pentru clătiri orale. Aplicaţiile clorhexidinei în toaleta şi asepsia plăgii dentinare sunt mult mai puţin cunoscute. Autorii studiului au asociat dezinfecţia dentinei cu gluconat de clorhexidină (2%) cu tehnica ART (atraumatic restorative treatment) care constă în prepararea minim-invazivă a cavităţii cu instrumentar manual, urmată de restaurarea cu cimenturi ionomere de sticlă. Infectarea dentinei cu streptococi mutans şi lactobacili a fost evaluată microbiologic anterior tratamentului şi la 6 luni după acesta. Rezultatele studiului au demonstrat că exereza dentinei cariate prin tehnica ART determină o scădere semnificativă a infectării bacteriene. Utilizarea clorhexidinei a determinat o scădere statistic semnificativă a numărului total de bacterii şi a streptococilor mutans. În cazul lactobacililor, deşi s-a înregistrat o diminuare a numărului acestora în cazul utilizării acestui antiseptic, această scădere nu a fost statistic semnificativă. În concluzie, tehnica ART este eficientă în reducerea florei bacteriene din dentină iar dezinfectanţii pe bază de gluconat de clorhexidină ar putea constitui un adjuvant util în inhibarea florei bacteriene reziduale din dentina adiacentă restaurărilor (Ersin NK, Uzel A, Aykut A, Candan U, Eronat C. Inhibition of cultivable bacteria by chlorhexidine treatment of dentin lesions treated with the ART technique. *Caries Res* 2006 ; 40 (2) : 172-177).

Gianina Iovan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2006 - vol. 110, nr. 4

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER AFTER THE ADMINISTRATION OF PIROXICAM AND ITS COMPLEXES WITH BIO-IONS Cu (II), Co (II), Zn (II) TO THE RATS

Doina Miere[1], Lorena Filip[1], I. Baba[2], Mariana Boţoc[3], Elena Curea[1]
"I. Haţieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca
School of Pharmacy
1 Discipline of Environmental Chemistry
University of Agriculture and Veterinary Medicine Cluj-Napoca
School of Veterinary Medicine
2 Department of Histopathology
3 "I. Moldovan" Public Health Institute Cluj-Napoca

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER AFTER THE ADMINISTRATION OF PIROXICAM AND ITS COMPLEXES WITH BIO-IONS Cu (II), Co (II), Zn (II) TO THE RATS (Abstract). In this research we present the results of the liver histopathological examinations after the administration of the Piroxicam (Pirox) and its complex combinations with metal bio-ions Cu (II), Co (II), Zn (II) to rats (White Wistar, 150-180 gr.). The results of the histological investigations are presented separately for each compound revealing the modifications after 24 hours and after 7 days. The hepatic lesions are noted in the case of Zn-Pirox after 24 hours and after 7 days, as well. The complexes Cu-Pirox and Co-Pirox don't produce hepatic modifications either after 24 hours or after 7 days according to our the histological investigations. **Key words**: PIROXICAM, COMPLEX COMBINATIONS, HISTOLOGIC INVESTIGATIONS, HEPATIC TISSUE

The complex combinations of Piroxicam with metal bio-ions Cu(II), Co(II), Zn(II) were obtained and characterized in a previous stage by physico-chemical methods (IR, X, SM, CSS-UV, DTA, DTG), and toxicological and biochemical aspects (1,2). The acute reduced toxicity of the complex combinations indicated by DL_{50} values established for the rats by us (DL_{50} > 500 mg/kg) as well as the results obtained by the pharmacologic experiment concerning the anti-inflammatory action of those, constituted the premises of going on with our studies for getting new date referring to their biological activity.

During the accomplished investigations we took into account observations from the literature referring to the effects of the ligand and that of the three oligoelements taken into the study.

Data from the literature signal, sometimes, modifications of the liver function as adverse reactions to Piroxicam (3,4,5). The administration of Piroxicam under the form of its complexes with the ions of some trace elements like Zn (II), Cu (II), Co (II) may determine the modification of the action of the drug.

We mention that after the DL_{50} determination, an experiment with repeated doses was made on the rats for a period of 14 days.

The test substances representing 1/20 and 1/40 from DL50 of Piroxicam and its complexes were used. At the end of experiment the following organs were preserved in a suitable medium for histopatological examination: liver, stomach, kidney.

Consequently, in order to obtain supplementary information regarding the toxicologic potential of the complexes towards the ligand, a new acute experiment was made, in which there were administered equivalent quantities of DL_{50} of the studied substances, following the modifications caused by them on the hepatic tissue at the intervals of 24 hours and 7 days from the administration.

MATERIALS AND METHODS

Five groups of 16 white Wistar rats were established, weighing between 150 gr and 180 gr: 1st group = witness, 2nd group = Piroxicam, Terapia Cluj-Napoca, 3rd group = Cu-Pirox, 4th group = Co-Pirox, 5th group = Zn-Pirox, microscope Olympus BX 40 F-3.

Piroxicam and the complexes were administered in equivalent quantities DL_{50}/kg body weight. Part of the rats were sacrified by bleeding after 24 hours, those which survived were sacrified after 7 days from the administration of Piroxicam and of the synthetized complexes. Soon after the sacrifice, pieces of the liver were drawn. These pieces were fixed to neutral formol 10% and then processed by using paraffine technique.

The 5-6 ěm sections were coloured by using the haematoxilin-eosine (col. HE), threchrome Masson and by using the PAS orange reaction.

RESULTS AND DISCUSSION

The results of the histologic investigations are presented separately for each compound revealing the modifications after 24 hours and after 7 days.

Piroxicam

After 24 hours

The liver presented hepatocytes microfocuses with fat degeneration and incipient images of necrobiose. To one subject it was noted the severe lipid hepatose with massive vacuolization and images of necrobiose.

After 7 days

The liver of all examined subjects had the hepatocytes with big cytoplasmatic vacuoles, multiple or big with modifications of nuclei (shape or position) at the same time with their heterogenity and tinctoreality. The shape and the aspect of the cytoplasmatic vacuoles are characteristic to the fat infiltration, with lipid and necrobiotic degenerative images (fig. 1).

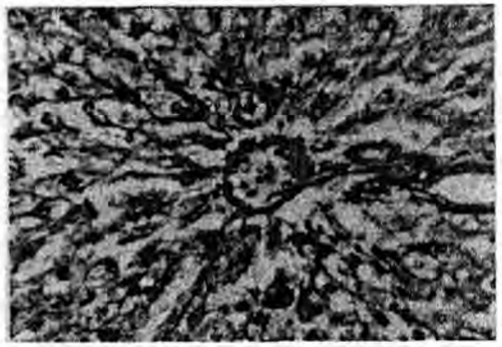


Fig 1. Liver with lipid degenerative and necrobiotic images. PAS-positive material in the centro-lobulary vena, rat treated with Pyroxicam, sacrificed at 7 days. (R. PAS, x250)

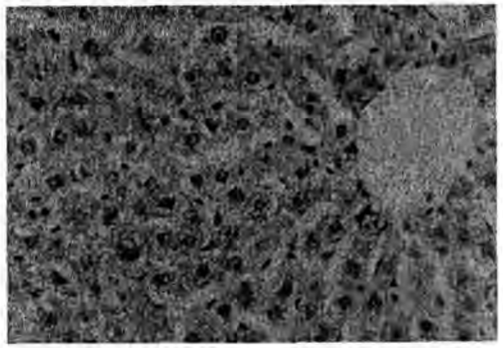


Fig. 2. Liver, centro-lobulary hepatocytes, without any nuclear modifications, with physiological cytoplasmic vacuolisations, rat treated with Co-Pirox, sacrified at 7 days. (Col HE, x250)

The hepatocytes were increased and rounded; that means the reducing up to the disappearance of the lumen of the sinusoidal capillaries.These modifications were present in the whole hepatic lobe, both centrolobular and peripheral areas of the lobes.

The general image is that of the degenerative modification of the whole parenchyma. The PAS-orange reaction makes in evidence the thickening of the cytoplasmatic membranes, regressive type of nuclear modifications with pycnose images and the dislocation to the cytoplasmatic membrane of many nuclei. In the wall of the arterioles from Kernan spaces we observed a laying down of the PAS- positive material.

Co - Piroxicam Complex

After 24 hours

The liver presented hepatocytes with a fine granulated cytoplasm, with the structure of cords and sinusoidal capillaries clear and evident. The nuclei were big, globular, round; the nucleolus were evident and with a fine chromatin. To all subjects, the image of liver was without modifications.

After 7 days

The liver presented hepatocytes with fine granulated cytoplasma and rare vacuoles with a lesser diameter than the nucleus and not in all the cells. The hepatic cells were slightly increased in volume without influencing the lumen diameter of the sinusoidal capillaries. The general image is that of a liver without modifications (fig. 2).

Cu - Piroxicam Complex

After 24 hours

The liver: the hepatocytes presented fine granulated cytoplasm, globular nuclei with evident nucleoli and chromatin. Only to one subject were noticed microfocused made of 5 to 10 hepatocytes, with lipid degeneration. The general image was that of a liver without modifications.

After 7 days

The liver: the hepatic cells presented the cytoplasm finely granulated with big globular nuclei in which the nucleolus and the cromatin were evident. No modifications were noted either in the haematoxylin-eosine colouring or in the PAS orange reaction.

Zn - Piroxicam Complex

After 24 hours

The liver: the hepatocytes cytoplasm was with big, unique vacuoles or with less and numerous vacuoles, with dislocation of nuclei wich presented pycnose images. To some subjects, the hepatocytes near the centro-lobular area didn't see to be so modified as those from the rest of the lobe. Due to the cytoplasmatic modifications the nuclei were heterogenous as shape, measure and tinctoreality. To some subjects the general image was that of lipidic hepatose with necrobiose images and to another subjects the liver presented just a lipid infiltration

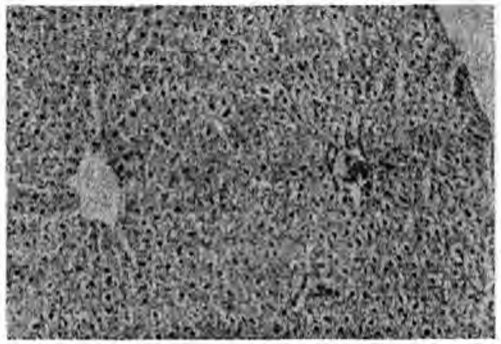


Fig. 3. Lipid hepatose with necrobiose images, rat treated with Zn-Pirox., sacrified at 7 days (Col. HE, x20)

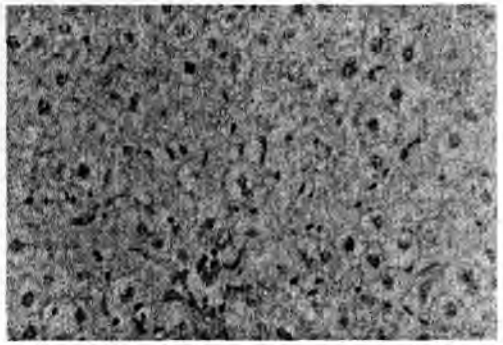


Fig. 4. Lipid hepatose with necrobiose images (detail), rat treated with Zn-Pirox., sacrified at 7 days (Col. HE, x250).

TABLE I
Lesion values appreciated for the investigated compounds

Investigated tissue	The complex administered							
	piroxicam		Co-pirox		Cu-pirox		Zn-pirox	
	24 h	7 days	24 h	7 days	24 h	7 days	24 h	7 days
Liver	1	3	0	0	0	0	2	2

without necrobiotic changes.

After 7 days

The liver presented increased, rounded hepatocytes with numerous cytoplasma vacuoles ; nuclei with chromatin condensation or with nuclear hypertrophies, with the evidence of nucleoles and chromatin. Due to the increasing in volume of the hepatocytes, the sinusoidal capillaries, mainly at the peripheral area of the lobe, had an diminished lumen. The general image is that of lipid infiltrations with necrobiotic modifications (fig. 3, 4).

After applying a scale of lesion values from 0 to 3 we may appreciate the result of the histological investigations which are shown in the table I.

From this table results that the group treated with Piroxicam register hepatic modifications both after 24 hours but mostly 7 days after the administration.

Also, hepatic lesions are noted in the case of Zn-Pirox after 24 hours and after 7 days, as well. The complexes of the Piroxicam ions of Cu (II) and Co (II) don't produce hepatic modifications either after 24 hours or after 7 days after the histological investigations made by us.

CONCLUSION

The results of the histological investigations recommend, with certainity, complexes Cu-Pirox and Co-Pirox under the reduced aspect of their hepato-toxicity.

REFERENCES

1. Miere D, Molto JC, Curea E. Spectrometria de masă în studiul piroxicamului şi a combinaţiilor sale complexe cu ionii Cu(II), Co(II), Zn(II). *Farmacia* 2002 ; L (5) : 45-52.
2. Miere D, Boţoc M, Elena C. Toxicitatea acută a combinaţiilor complexe ale Piroxicamului cu ionii de Cu(II), Co(II), Zn(II) şi modificarea parametrilor biochimici sanguini la şobolani. *Clujul Medical* 2002, LXXV (2) : 291-298.
3. Smith CM, Reynard AM. *Textbook of Pharmacology*. Philadelphia : WB Saunders Comp, 1992.
4. Paterson D, Kerlin P, Walker N, Lynch S, Strong R. Piroxicam induced submassive necrosis of the liver. *Gut* 1992, 33 (10) : 1436-1438.
5. Cini R, Giorgi G, Cinquantini A, Rossi C, Sabat M. Metal complexes of the antiinflammatory drug Piroxicam. *Inorg Chem* 1990 ; 29 : 5197-5200.

IN MEMORIAM

PROF. UNIV. DR.
MARCEL BURDEA
(16 august 1917 - 6 octombrie 2006)

La 6 octombrie 2006 s-a stins din viaţă eminentul şi distinsul Prof. Dr. Marcel Burdea, personalitate de vârf a medicinei şi pediatriei româneşti, a învăţământului universitar ieşean. Prin dispariţia Prof. Dr. Marcel Burdea, constelaţia iluştrilor profesori ai şcolii de medicină din Iaşi a pierdut un astru reprezentativ. Domnul Prof. Dr. Marcel Burdea, maestrul nostru şi al multor generaţii de pediatri, nu mai este printre noi, dar, aşa cum obişnuia să spună cu mândrie, "noi profesorii trăim prin discipolii noştri", vrând să afirme că trăieşte prin noi elevii domniei sale, prin colegii şi prietenii pe care i-a avut, prin pacienţii copii pe care i-a tratat şi vindecat, prin toţi cei cărora le-a făcut un bine şi cinstesc prin admiraţie şi recunoştinţă marea lui personalitate.

Domnul Profesor îşi începe simplu curriculum vitae : medic, profesor universitar.

S-a născut la Bacău, la 16 aug. 1917 şi a fost căsătorit cu distinsa doamnă Ciofu Lucia - medic primar ostetrică-ginecologie. A absolvit Institutul de Medicină şi Framacie din Iaşi, ca şef de promoţie, în anul 1943.

După absolvire şi-a început cariera didactică în anul 1945 la Institutul de Medicină şi Farmacie din Iaşi. În perioada 1947 - 1948 obţine o bursă de studii pentru 2 ani la Paris. Aici desfăşoară o activitate susţinută în cele mai importante servicii de pediatrie. Asfel, a lucrat ca asistent universitar asociat la Spitalul "Enfant Malade", în clinica de Pediatrie condusă în acea vreme de unul dintre cei mai mari pediatri ai lumii, profesorul Robert Debré.

În 1947 urmează cursurile ţinute după amiază şi susţine în faţa Profesorului Marcel Lelong, examenul pentru obţinerea diplomei de puericultură de stat.

Începând din anul 1948 lucrează în serviciul de chimie moleculară a renumitului Profesor George Chapira iar activitatea sa în acest laborator s-a concretizat în două lucrări ştiinţifice publicate în Achives Françaises de Pediatrie.

Această activitate va influenţa profund cariera sa de medic şi cadru didactic. Întors în ţară va continua activitatea în Institutul de Medicină şi Farmacie Iaşi, parcurgând toate gradele didactice. În anul 1962 obţine titlul de "Doctor în medicină" prin susţinerea tezei de doctorat "Contribuţii la studiul etiologiei rahitismului. Cercetări asupra rahitismului hepatic", teza având un subiect inedit, care poate fi considerat prioritate în cercetarea ştiinţifică românească şi mondială. Obţine titlul de profesor în anul 1974, când şi-a susţinut şi docenţa.

Devine şef de disciplină în 1974, calitate pe care o păstrează până în 1985. A fost şef de catedra între anii 1976-1984.

Preia conducerea Clinicii a II-a Pediatrie în anul 1965, pe care o conduce până în anul 1984, fiind medic primar gr. I. Reorganizează structura clinicii şi înfiinţează primul serviciu de terapie intensivă. Orientează activitatea clinicii şi a colaboratorilor spre patologia copilului mare, puţin abordată în acea perioda, afirmându-se ca o şcoală prestigioasă în ţară.

Devine profesor consultant din 1985. A fost conducător de doctorat şi a condus numeroase teze de doctorat, având la bază o vastă experienţă, abordând toate domeniile pediatriei, cu predilecţie pentru gastroenterologie, rahitism hepatic, unde a făcut cercetări esperimentale şi clinice.

Profesorul Dr. Marcel Burdea, maestrul nostru, s-a remarcat printr-o multitudine de calităţi fiind un model de ţinută academică pentru cei din jur, eminent şi pasionat dascăl şi cercetător ştiinţific, care şi-a dedicat viaţa studenţilor, rezidenţilor, medicilor şi doctoranzilor săi. Calităţile didactice ale profesorului Marcel Burdea au fost de excepţie. Cine poate uita ţinuta de distins şi excelent cadru didactic, care ţinea cursuri unice, dense în conţinut, atractive, susţinute liber, cursuri pentru care avea un adevărat cult, iar beneficiarul suprem al acestora, pe care îl dorea instruit şi cultivat, era "măria sa - studentul". Era clar, ferm şi precis în afirmaţii. Cursurile de înaltă ţinută academică ale Profesorului Marcel Burdea au rămas proverbiale. În amfiteatrele pline puteau fi văzuţi studenţi ai altor facultăţi din Iaşi, atraşi de frumuseţea şi plasticitatea expunerilor. Cine poate uita calităţile de orador ale profesorului, nuanţarea şi inflexiunile vocii, tonul cadenţat şi uneori acut al vorbirii, care ţinea trează atenţia auditoriului.

Mulţi elevi de-ai Domniei sale pot reproduce şi acum citate din cursurile celebre ale profesorului. Cursul de pediatrie începea cu o aserţiune privind soarta copilului când spunea: "Secole de-a rândul, dar ce spun eu! ? Milenii chiar! Moartea unui copil nu însemna nimic, ca şi când destinul ar fi vrut aşa..." Sau, când vorbea despre rehidratarea copilului în toxicoză, spunea: „ai prins vena - ai prins viaţa! " La cursul de bronhopneumonie profesorul mima diversele modele de tuse pentru ca studentul să reţină noţiunile peste ani. Şi exemplele ar putea continua.

Profesorul a fost un creator de şcoală, fiind binecunoscut colectivul Clinicii a II-a Pediatrie, sub conducerea Domniei sale, care cuprindea personalităţi de un înalt nivel ştiinţific, fiecare dintre aceştia fiind o somitate, încât noi, colaboratorii mai tineri de atunci, îi veneram şi admiram spunând că profesorul este înconjurat de nişte „monştri sacri" ai pediatriei.

A făcut o adevărată şi celebră şcoală prin şedinţele săptămânale, de marţea, cu prezentări de cazuri, al căror iniţiator a fost Profesorul Marcel Burdea şi la care participau tinerii colaboratori şi zeci de medici din toată Moldova. Aceste şedinţe, rămase celebre, erau de înaltă ţinută ştiinţifică, extrem de utile, pe care noi, urmaşii, le evocăm mereu. La aceste şedinţe, în faţa profesorului, prezentatorii dădeau un adevărat examen, iar auditoriul numeros pleca îmbogăţit în cunoştinţe. Exemplul acestor prezentări a fost preluat de celelalte clinici, ele având loc şi astăzi.

Profesorul Marcel Burdea a făcut şcoală şi prin şedinţele lunare ale Societăţii de pediatrie şi şedinţele lunare de referate, care reuneau toate clinicile şi laboratoarele din spital şi pe care le prezida; acestea erau pline de învăţăminte şi contribuiau la progresul profesional al tuturor, şedinţe la care profesorul găsea pentru fiecare un cuvânt de laudă şi stimulare.

Profesorul Marcel Burdea a imprimat în clinică spiritul de disciplină, seriozitate, punctualitate şi rigoare în ţinută.

Activitatea spitalicească la patul bolnavului a fost în centrul atenţiei, iar mai presus de orice impunea cu maximă exigenţă adevărul şi seriozitatea diagnosticului, condamnând neseriozitatea şi mistificarea adevărului. A fost medicul care era devotat copiilor pe care i-a iubit şi îngrijit cu drag şi înaltă competenţă.

Profesorul Marcel Burdea a fost un cercetător pasionat cu numeroase publicaţii, abordând subiecte variate, în special de gastroenterologie, boli genetice, nefrologie şi neurologie; coautor la 4 tratate de pediatrie, a elaborat şi comunicat 419 lucrări ştiinţifice dintre care 188 au fost publicate în ţară şi 23 în străinătate. A participat la numeroase congrese internaţionale: Paris (de 3 ori), Grenoble, Istanbul, Belgrad, Gdansk, Verona, Praga, Berlin. A a ctivat, după pensionare, ca profesor consultant, fiind o prezenţă extrem de activă până în 2005, prezenţă simţită şi onorantă la şedinţele săptămânale, marţea, de prezentări de cazuri ale Clinicii a III-a Pediatriei ca şi la cele de la nivelul spitalului , precum şi cele ale Societăţii de Pediatrie unde intervenea cu un cuvânt greu, interesant, izvorât dintr-o bogată experienţă.

Ca o recunoaştere a meritelor ştiinţifice şi profesionale deosebite a fost desemnat preşedinte de onoare la ultimele Conferinţe Naţionale „Zilele Pediatriei Ieşene".

A condus cu competenţă numeroase teze de doctorat cu tematică variată, având doctoranzi din toate centrele medicale din Moldova şi din ţară iar prezentarea tezelor era o sărbătoare ştiinţifică.

Profesorul Marcel Burdea a fost o personalitate complexă; a fost un mare iubitor de literatură, un rafinat şi fin cunoscător în arta gastronomiei, iar alături de distinsa sa soţie a fost un amfitrion desăvârşit. Ospitalitatea plină de căldură cu care îşi primea acasă oaspeţii - prieteni şi discipoli - oferea momente de mare rafinament care cimentau legături de prietenie cu colegii şi tinerii colaboratori; se perenizau legăturile între maestru şi discipoli, între profesor şi ceilalţi profesori din ţară, din alte centre universitare, pe care i-a primit cu cea mai mare consideraţie şi generozitate.

Profesorul Marcel Burdea nu uita să amintească de hobby-urile sale: pescuitul şi fotografiatul.

Ca recunoaştere a meritelor sale deosebite a fost preşedinte al Secţiei de Pediatrie a Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi între 1976 - 1986. A fost membru corespondent al Societăţii Franceze de Pediatrie (1975), membru în Societatea Europeană de Gastroenterologie Pediatrică (1973) - singurul membru pediatru din România, membru al Secţiei Naţionale Române a Uniunii Balcanice, membru în Consiliul de conducere pe ţară a Uniunii Societăţilor de Ştiinţe Medicale (1967). Pentru meritele deosebite din activitatea sa a fost distins cu ordinul „Meritul Sanitar" clasa a II-a (1974), medalia „Meritul Sanitar" (1970), evidenţiat „Aur" Crucea Roşie (1974).

Personalitatea complexă a Profesorului Dr. Marcel Burdea rămâne un exemplu viu în memoria discipolilor, un model academic şi uman, iar realizările sale rămân o pildă pentru urmaşi.

Prof. Dr. Evelina Moraru

Prof. Dr. D. Moraru

IN MEMORIAM

PROF. UNIV. DR.
PETRU BOIŞTEANU
(12 august 1947 - 29 octombrie 2006)

A murit în plină capacitate profesională şi energie Petru Boişteanu, profesor de psihiatrie, director al Spitalului Socola din Iaşi, una dintre personalităţile reprezentative ale generaţiei de medici aflaţi în plină maturitate ; decesul a survenit în urma unei grele suferinţe, surprinzându-l în plină activitate.

Născut la Strunga-Iaşi, în anul 1947, Petru Boişteanu a absolvit liceul "C. Negruzzi" şi, ulterior, Facultatea de Medicină - Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi.

După un stagiu de practică rurală, a reuşit la examenul de preparator al Disciplinei de Psihiatrie de pe lângă aceeaşi universitate medicală din Iaşi. De la acea dată, până la deces, a promovat ierarhia medicală în ambele sale structuri, didactică şi de practică psihiatrică.

Preparator universitar la Disciplina Psihiatrie, asistent, conferenţiar universitar şi apoi profesor la Disciplina de Psihiatrie din anul 1998, cariera lui Petru Boişteanu a fost inseparabilă de catedra căreia şi-a consacrat întreaga putere de muncă şi de Spitalul Clinic de Psihiatrie "Socola". În paralel, în aceeaşi perioadă a promovat în ierarhia de medic psihiatru practician, parcurgând prin concurs gradele de medic specialist şi medic primar.

Din anul 1995 a deţinut funcţia de director al Spitalului Clinic de Psihiatrie "Socola". Petru Boişteanu s-a remarcat ca un distins practician, apreciat şi cunoscut de colegii de specialitate din întreaga ţară, întreţinând, de asemenea, susţinute legături cu colegi din străinătate.

Activ, energic, a reuşit să continuie opera maeştrilor săi Petre Brânzei şi Tadeusz Pirozynski, cărora le-a succedat atât la catedră cât şi la direcţia Spitalului "Socola". Într-un timp relativ scurt a tradus în practică concepţiile specifice elaborate în timp, în spiritul experienţei unui secol de psihiatrie de la Spitalul "Socola", a ajutat direct extinderea spitalului prin secţiile exterioare astfel încât numele său este legat de acţiunea de consolidare a psihiatriei româneşti contemporane. Implicat activ în această activitate a reuşit să amelioreze baza clinică a Spitalului Socola prin optimizarea tratamentului recuperator de la Spitalul Şipote, Grajduri (spital cu profil social pentru internarea bolnavilor cu potenţial social negativ) şi în ultimii ani a restaurat secţia de Ftizio-Psihiatrie a Spitalului Bârnova, toate acestea, sub îndrumarea directă a Spitalului "Socola". S-a implicat în activitatea de asistenţă extraspitalicească prin Laboratorul de Sănătate Mintală şi a elaborat împreună cu colectivele de medici şi psihologi acţiunile de profilaxie a tulburărilor psihice din municipiul Iaşi, sprijinind în acelaşi timp reţeaua de psihiatrie din întreaga Moldovă (Spitalele de psihiatrie din Botoşani, Suceava, Bacău, Câmpulung Moldovenesc, Focşani). Datorită experienţei cumulate s-a impus ca un excelent manager în domeniu, atribuindu-i-se funcţii şi responsabilităţi în cadrul Comisiei de Psihiatrie a Ministerului Sănătăţii şi a direcţiilor implicate în psihoprofilaxie şi asistenţă psihiatrică. În ultimii ani, în cadrul colectivului pe care l-a îndrumat cu devotament şi experienţă s-a consacrat ca un distins specialist recunoscut atât pe plan naţional, cât şi internaţional. Pentru Spitalul "Socola", pentru toate secţiile şi clinicile acestui spital, pentru bolnavii care au beneficiat de activitatea sa, dispariţia lui Petru Boişteanu constituie o grea pierdere în istoria psihiatriei româneşti şi rămâne o personalitate importantă care a asigurat calitatea şi extinderea acţiunii de asistenţă a bolilor mentale din România.

Secţiile de Ştiinţe Medicale cu profil de specialitate au pierdut în El, un harnic colaborator, autor de manuale, monografii şi lucrări ştiinţifice care reflectă întreaga sa existenţă.

Prof. Dr. V. Chiriţă

INDEX

INDEX AUTORI

A
Agavriloaie A. 282
Agoroaei L. 731, 737
Alagha R. 128
Albu A. 711
Aldea A. 711
Alexa Fl. 212
Alexa I.D. **322**
Alexa O. **161**, **917**
Alexandroaie B. 44
Amălinei C. **391**
Ambăruş A. 465, **564**, 723
Ambăruş V. 564
Amza O. 66
Andrei M. 1012
Andrei S. **679**
Andrian S. 438, **692**
Andriescu L. 874
Andronescu E. **236**
Anţilă M. 718
Antohe M. 982
Anton D.T. 38, **801**
Apostol D. 128
Apostu M. **460**
Aprodu G.S. 883
Archip D. 212
Archip Ştirbu C. 456
Ardeleanu Ş. 540
Arotăriţei D. 409
Arsenescu-Georgescu C. 77, 319
Asimakopoulos G. **326**, **575**
Astărăstoae V. 938
Aubert-Combiescu A. 1004
Aursulesei V. 816
Azamfirei M. 295
Azoicăi D. 533, 944
B
Baba I. 1031
Baciu A. 711
Bădescu V. 228
Bădicuţ I. 465
Bafani S. 889
Bahrim D. 982
Băicuş A. **1004**
Balaban D. 108
Bălan Gh. 23, 824
Balasanian M. 559
Balashazy I. 295
Băncescu A. 1012
Băncescu G. **1012**
Bar C. **646**
Barbacariu L. 847
Bărbieru M. 319
Barbu C. **291**
Barbu C. 830
Bărbuţă O.I. **883**
Bârsan C. 737
Bârzoi R. 267
Baz R. 667
Beghim E. 889
Beghim M. 889
Bencze A. 449
Berteanu C. 908, 929
Bibire N. 460
Bild W. 167, 384
Bîşcă L. 609
Bistriceanu M. 511
Bitere E. 639, 662
Blaga Al.-C. 219
Bodnar C. **443**
Bogdănici C. **132**
Boiculesei L.V. 533
Boiştenu D. 384, 944
Botea F. 108
Botez C. 128
Boţoc M. 1031
Bozomitu L. 771, 801
Bradea C. 334
Brânzaniuc K. **295**
Brumariu O. 259, 309
Bugioianou C. 23, 807
Buhăiescu I. 44
Buhuş M. 305, 797
Buiuc D. 57, 465, **468**, 723, 727, 1016
Bulat Cr. **122**, 598, **609**
Bulimar V. 899
Burcoveanu C. 23
Burcoveanu Cr. 727
Butcovan D. **77**, **662**
Butnaru Cl. 731, **737**
Butnaru C. **613**
Butnaru E. 731, 737
Butur D. 856
Buţureanu S. 144
C
Camen D. **73**
Carasevici E. 867, 950
Cârdei E. 801
Carp C.M. **103**, **351**
Căruntu I.-D. 206, **257**, 540
Căruntu L. 847
Caşcaval D.219
Ceobanu M. 899
Cernea D. 908, **929**
Cernea N. **908**, 929
Chele G. 526
Cheptănariu D. 718
Cherciu-Ciubotaru B. 432
Chifu C. **148**, 867
Chinan V. 731, 737
Chirakis A. 198
Chiriac A.P. 228
Chiriac R. 267
Chirilă N.32
Chiriţă R. 526
Chiriţă V. **526**
Chiuţu L. **367**
Chivu L.I. 521, 657, 830
Chivu R.D. 521, 657, **830**
Cijevschi C. 18, 23, **32**
Ciobanu A. **674**
Ciobanu Gh. 66
Ciochină Al.D. 18
Ciochină P. 18
Ciolpan C. 899
Cionca D.161
Ciorap R. **409**
Ciornohac F. 917
Ciubotariu C. 833
Ciucu A. 662
Ciupilan C. 399
Cobzeanu C. 867, 894
Cobzeanu M.D. 18, **894**
Cocoş M. 887
Cojocariu C. 533, 765
Cojocaru C. **52**
Comăneci R. 705
Combiescu M. 1004
Copotoiu S.M. 295
Corciovă C. 409
Cosmescu A. 847
Cosovanu A. 564
Costache M. 643
Costan A.R. 842
Costan O.C. **62**
Costan V.V. 972
Costea I. 152, 899
Costin M. 178, 944
Costuleanu M. 186
Covali R. 144
Covic A. 44, 152, 259, 540, 559
Covic M. 44, 540
Cozma L.G. 372, 950
Cozma T. 161
Creţeanu E. 993
Creţu M. 275
Creţu O. 618
Cristea A. 347
Cristea C. 559
Cristurean V. 889
Crivoi C. 731
Crumpei F. 334, 372, 646, 867
Cucer Fl. 309
Curcă A.I. 613
Curea E. 1031
D
Dabija E. 347
Dajbog E. 590
Dalhoff E. 357
Damian M. 122
Dan M. 57, 727
Danciu M. 590
Daniil C. 548
Dănilă Gh. 224
Dănilă I. 417, 698
Dănilă R. 874
Dăscălescu C. **598**
Dăscăliţa A.-M. 842
Datcu G. 816
Datcu M.D. 816
David C. 138
Diaconescu C. 44
Diaconescu M.R. **152**, **899**
Diaconescu V. 44
Diaconu C. **867**
Diculencu D. 456
Dima S. **108**
Dimitriu A.G. 259
Dimofte G. 372
Dinu C. 103, 351
Dobreanu E. 381
Doloca A. 687

Dorneanu V. 460
Dorobăţ C. 852
Drăgoi C. 978
Dragomir Cr. 590, 604, 643, 874
Dragomir C. 305, **797**
Dragomir R. **417**
Drăgulescu D. 232
Drencea M. 232
Drug V.L. 18, **23**, 32, 590
Duca E. 62, 856, **987**
Duceac L.D. **305**
Duduca I. 978
Duma O. **999**
Dumitrache M. 1027
Dumitriu G. 687, **1016**
Dumitriu I.L. **186**, 674
Dumitriu S. 1012
Dumitru Şt. 212
E
Enache M. 662
Enăchescu V. **511**
F
Felea D. **847**
Ferariu D. 372, 590, 867
Fica S. 291, 830
Filip L. 1031
Filip V. 372
Fira-Mlădinescu C. 955
Firă-Mladinescu O. **955**
Florea D. 856
Florescu I.P. 912
Florescu L. 305, 797
Fotea V. 548
Furnică C. 938
G
Gafiţanu E. **215**
Galaction A.-I. **219**
Găleşanu C. **833**
Găleşanu M.R. 833
Gavăt V. 711
Gavrilescu S. 883
Gavrilovici C. **259**
Georgescu D. 555
Georgescu E. 367
Georgescu G.I.M. 77, 319, 662
Georgescu Şt. 334, 646
Georgescu T. 639
van Gestel R. 148
Gheorghiu V. 88
Ghiciuc M.C. 215, 687
Ghiorghe A. 206
Giuglea C. **912**
Glod M.152, 899
Gogălniceanu D. **972**
Gogălniceanu P. 32
Goldiş E. 533
Gologan E. **824**
Gorduza D. **582**
Goţia D.C. **128**
Grădinaru I. 432, **687**
Graunfels A.C. 807
Grigoraş C. **505**
Grigoraş M. 548, 590
Grigore Fl. 236
Grigoriu I.M. 921
Grigoriu R.G. **921**
Grigorovici A. **643**
Grigorovici M. 152
Grudnicki A. 771
Gucal S. 132
Gummer A.W. 357
Gurzu B. 186, 674
Gurzu M.B. 674
Gusbeth-Tatomir P. 44, **540**, 559
H
Haliga R. 962
Haliţchi C. 309
Hăncianu M. 215
Handabureac A.M. 367
Hardavella G. **82**
Hasna M. 692
Hăulică I. **167**, **384**
Hopulele D. **950**
Hriţcu E. 73
Hurjui M. 944
Hurmuzache M. 852, 856, 987
I
Iancu L.S. 305, 465
Iancu R.I. **962**
Ianovici N. 77
Iftime C. 867
Iftime I. 97, 867
Iliev G. 144
Ilinca M. 526
Indrei A. **192**
Indrei L.L. **195**
Ion D.A. 521, **657**, 830
Ioncica L. 73
Ionescu C.R. 173
Ionescu E. 449, **978**
Ionescu N.E. 912
Ioniţă E. 367
Ionuţ C. 993
Iordache A. 282
Iovan G. 206, **438**, 692
Irimia M. 305
Ivan A. 987
J
Jercan-Cojocariu A. 731
K
Kinga B. 295
Kwajaeh Abdul-Hafez **807**
L
Lăcătuşu Şt. 206
Lefter L.P. 590, 598, 643
Leonte T. 667
Luca V. 723, 852, 856
Luca V. 842, 962
Luchian A.-M. 771
Lupaşcu Cr. 116, 334, 372
Lupaşcu D. **224**
Lupaşcu I. **138**, 624
Lupuşoru C.E. 215
M
Macovei L. 77, 319
Malanca M. **319**
Man M. 314
Manciuc C. **852**
Măndăşescu S. 842
Manole A. 62, 987
Manole M. 847
Mardare N. 559
Marinescu S. 912
Mârţu C. **861**
Mârţu D. 357, 613
Mârţu S. **198**
Măruşteri M. 295
Mătăsaru S. 847
Matei M. 62
Maxim R. 887
Melinte C. **604**, 879
Melnic G. 833
Mereuţă A. **791**
Mereuţă A. 57, 727
Miere D. **1031**
Mihăescu Tr. 52, 505
Mihai C. 32
Mihai R. 912
Mihaicuţa S. 955
Mihăilă D. 555, 883
Mihăilescu D. 567
Mihalache C. **377**
Mihalache D. 852
Mihalache Şt. 377
Mihalaş G. 955
Mircea C. **731**, 737
Miron A. **1020**
Miron I. 57, 555
Miron L. 590, 867
Mitu F. **499**
Mitu M. 499
Mocan S. 679
Mocanu V. **842**, 962
Moisii L. 548
Moldovanu R. 334, **372**
Moldoveanu C.M. 372, 564
Moraru D. 38, 555, 771, 801
Moraru E. **771**
Moscalu M. 894
Muller R. 309
Muntean D. 955
Munteanu M. **309**
Munteanu V. 128
Mureşan A. 314
Murgu A. 305
Muscă S. 887
N
Neamţu I. 228
Nechifor M. 192, 432, 687
Nedelciuc I. 319
Negru D. **548**, 590, 646
Negru I. 44
Nemeş R. 367
Niţă L.E. **228**
Novac B. 88
Novac C. **44**, 88
Novac O. 847
Noveanu L. 955
O
Oancea C. 692
Olan A. **559**
Olariu T.R. 718
Olaru V. 128
Oleniuc D. 944
Olteanu C. 132

Omete G. 77, 319, 639
Onciu M. 299, **667**
Onofriescu M. **97**, 567
Oporanu A. 912
Osman I. 367
Ozcan M. 771
P
Paiu C. 128, 921
Pană M. 1012
Pancu G. **206**
Pandeli C. 128
Pânzaru C. 57, **727**
Papaghiuc C. **18**
Paraschiv O. 322
Pârvulescu G. 73
Pârvulescu V.N. **73**
Pasăre R. 108
Pascu M. 731
Pătrăşcanu E. 874
Patrulea S. 559, 639
Pavel D. 319
Perju D. **116**
Persu A. 1004
Petrariu F.D. 711
Petrescu B.C. 674
Petrescu C. **718**
Petrescu Dănilă E. **173**, **403**
Petrescu Gh. 186, 674
Petreuş T. 192
Petria M. 73
Petriş A. 816
Petroaie A. 847
Petrovici C. 856
Pleşa A. **282**
Poiată A. 465, **723**, 1016
Poiţelea M. 403
Pop M. **314**
Popescu M. 73
Popescu M. 511
Popoiu A.-M. 771
Prejbeanu R. 582, **618**
Prelipceanu D. **11**
Preoteasa C.T. 449
Preoteasa E. **449**, 978
Pricop A. 116, 590
Pricop C. **347**
Pricop M. **887**
Profire L. 224
Puha B. 161, 917
Purice G.I. **874**
Puşchiţă M. **66**
Puşcaşiu L. 679
R
Rada Cornelia **711**
Rădăşanu O. 167
Radu R. 347
Radu E. 97
Radu L. 643
Rădulescu C. 874
Rădulescu D. 679
Rădulescu L. 613, 861
Rahman A. 132
Răileanu I. 650
Râjnoveanu R. 314
Răşcanu A. 267
Rezuş C. 267
Rezuş E. **267**
Roman A. 291
Roşu T.S. 999
Rotaru A. 291
Rugină A. 305, **555**
Rusi R.I. 322
Rusu C. 144, 968
Rusu D. 894
Rusu L. 232
Rusu M. 403
Rusu T. 771
Rusu V. **9**, 178, **497**, **650**, 944
S
Sacaci P. 771
Sârbu V. 108
Sarkany Z. 295
Sattish P. 944
Săveanu I. **698**
Savu A. 128
Scripcariu D. 856
Scripcariu V. **590**
Scripcaru C. 938
Scripcaru Gh. **938**
Scurtu B. 97
Scutariu M.D. **399**
Scutariu M.M. **425**
Segall L. 559
Seicean A. 533
Sfarti C. 533
Sireteanu A. **968**
Slănină A.M. 847
Slătineanu L. **816**
Slătineanu S. 887
Slătineanu S.M. 186
Socolov D. 144, 905
Socolov R.V. **144**, **905**
Solomon S. 198, 438
Stan C. **1027**
Stana B.A. 771
Stanciu C. 18, 23, 275, 533, **765**, 824
Stănescu L.I. 73
Stănescu R. 403
Stângu C.S. **212**
Stătescu G. **381**
Stitt P.A. 962
Stoian M. 122, 598, 609
Stoica B. 403
Stoica L. 559, **639**, 662
Stoica M.S. 322
Stoica Z. 73
Stoleriu S. 438
Stolnicu S. 679
Straticiuc Ciongradi I. 128
Straticiuc S. 128
Stratone C. 905
Streinu-Cercel A. **521**
Suciu I. 978
Suciu O. 718
Suditu N. 44
Ş
Şerban I. **157**, 381
Şerbănescu L. 633
Şinca A. 993
Ştefan E. 236
Ştefanache A. 1027
Ştefanache F. 77
Ştefănescu C. 526
Ştefănescu C. **178**, **944**
T
Tanase V. 44
Tansanu I. 555
Târcoveanu E. **334**, 372
Tardei Ch. 236
Târnoveanu M. 97
Tatarciuc M.S. 705, 982
Tănase C. 731, 737
Tătărîngă G. 215
Teodor A. 723
Teodorescu I. 723
Teodorovici P. 692
Tica I. 633, 889
Tica V.I. **633**, **889**
Tinică G. 44, 662
Toader E. 275
Topoliceanu Fl. 409
Toth-Tascan M. 228
Traistaru R. 73
Trandafir D. 972
Trandafir V. 972
Trifan A. **275**, **533**, 765
Tuchiluş C. **465**, 723, 1016
Tudorache V. 955
Tudose L. 44
Turcu T. 212
Turtureanu Hanganu E. 57
Tuţă L.-A. **299**, 667
Ţ
Ţugurlan D.S. 771
Ţurcanu D. **357**
Ţuţuianu B. 372
U
Ungureanu D. 842
Ungureanu M. **456**
Ursache M. **432**
Ursulescu C. 646
V
Vaida M. **88**
Vasilescu A. 334, 372
Vasiliu V. 138
Vâţă A. **856**
Vegheş S. 138, **624**
Veisa G. 347
Velenciuc I. 879
Velenciuc N. **879**
Velicescu C. 643
Vermeşan D. 618
Vermeşan H. 618
Vicol C. 972
Vieru M. 460
Vişan V. 138
Viţalariu A.M. **705**, **982**
Vlad Al. 128
Vlad M. 993
Vlad N. 372
Vlădăreanu R. **567**
Voicu P.M. 173, 403
Voinea F. 299
Volovăţ C. 590
Volovăţ C. 540
Voroneanu M. 425
Z
Zaher M. 889
Zamfir C.L. 192
Zănoaga St. 198
Zăpîrtan H. **993**

INDEX CUVINTE CHEIE

ABDOMINAL COMPARTMENT SYNDROME 929
ABDOMINAL DECOMPRESSION 908
ABRASION 982
ABRUPTIO PLACENTAE 633
ACETYLCHOLINE 186
ACETYLSALICYLIC ACID 1027
ACID FLAVONOIDS 224
ACRYLAMIDE POLIMERIC HYDROGEL 228
ACUT MYOCARDIAL INFARCTION 319
ACUTE APENDICITIS 381
ACUTE FATTY LIVER 326
ACUTE HEPATITIS B 856
ACUTE LEUKEMIA 727
ACUTE PERITONITIS 874
ADDICTION 526
ADHERENCE SYNDROME 116
ADIPOKINE 657
ADOLESCENTS 38
AEROSOL THERAPY 295
AIRWAY INFLAMMATION 505
ALFACALCIDOL 833
ALKALINE PHOSPHATASE 291
ALLERGY 830
ALLIUM CEPA 215
AMALGAM RESTORATION 692
AMBERLITE LA-2 219
AMPULLA OF VATER 609
ANAEROBIC BACTERIA 212
ANDROGENIC RECEPTORS 391
ANGIOGENESIS 950
ANGIOTENSIN 186, 384, 674
ANGIOTENSIN ACE 167
ANIMAL FATS 993
ANTIBIOTICS SUSCEPTIBILITY 1012
ANTIOXIDANTS 604, 955
ANTITUBERCULOSIS ACTION 456
APPETITE 771
ARDS 921
ARTERIAL STIFFNESS 259
ARTHROSCOPY 618
ASTHMA 305
ATENOLOL 687
ATTENTION DEFICIT HYPERKINETIC SYNDROME 847
AUGMENTATION INDEX 259
AWARENESS 533
AXILLARY DISSECTION 887
AXILLARY LAVAGE 887
BENIGN ADENOMAS 609
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA 88
BILATERAL BREAST CANCER 867
BILE DUCT STONES 824
BLOODSTREAM INFECTIONS 57
BONE SCAN 178
BORDERLINE TUMORS 679
BREAST CANCER 887
BRUXISM 982
CALCIUM EXCRETION 291
CANCER 178, 861
CANINE 978
CAPTOPRIL 186
CAPTURE-RECAPTURE 52
CARBOHYDRATES 993
CARBON FIBER POST 705
CARDIAC ARRHYTHMIAS 347
CARDIAC MIXOMA 662
CARDIOPULMONARY COMPLICATIONS 73
CARDIOVASCULAR RISK 173
CATHEPSINE 167
CAUSTIC SUBSTANCES 372
CECAL PSEUDOTUMOR 643
CEFEPIME 465
CEFPIROME 465
CERAMIC POST 705
CHEMICAL POLLUTANTS 737
CHEMICAL SYNTHESIS 456
CHEYNE STOKES 82
CHILD ROAD TRAFFIC INJURIES 999
CHILDHOOD 73
CHILDREN 38, 132, 305, 526, 555, 613, 847
CHOANAL ATRESIA 366
CHOLELITHIASIS 807
CHOLESTASIS PRURITUS 32
CHRONIC HEPATITIS 765
CHRONIC RENAL DISEASE 309
CHRONIC RENAL FAILURE 540
CHRONOPHARMACOLOGY 505
CHYMASE 167
CHYMOSTATIN 186
CIRRHOSIS 765
CLEFT LIP 399
CLEFT PALATE TERATOGENS 399
CLINOPTILOLITE 236
CLOFIBRIC ACID 224
CO-INFECTION 856
COLORECTAL CANCER 533
COMMON BILE DUCT STONES 807
COMPLEX COMBINATIONS 1031
COMPOSITE RESINS 438
COMPRESSIVE STRENGHT 438
COMPUTED TOMOGRAPHY 650
COMPUTER USE 526
CONCEPTUAL CONSISTENCY 11
CONGENITAL 144
CONGENITAL EPULIS 883
CONGENITAL HYDRONEPHROSIS 905
CONVERSION ENZYME 384
CORONARY ARTERIES 667
CORONARY ARTERY BY-PASS GRAFTING 559
CORONARY ARTERY DISEASE 559
CORONARY SPASM 791
CORTICOSTEROID RESISTANCE 267
CRE RECOMBINASE 403
CROHN'S DISEASE 275
CROWN FRACTURE 692
CYSTIC FIBROSIS 801
DACRON 972
DENTAL DECADY ACTIVITY 206
DENTAL IMPLANTS 232
DENTAL OCCLUSION 443
DENTAL OFFICE 718
DENTAL TRAUMA 417
DEXTROCARDIA 73
DIABETES 962
DIABETES MELLITUS 132
DIAGNOSIS 88, 282, 511
DIAGNOSTIC DIFFICULTIES 867
DIALYSIS 559
DIET INTAKE NUTRITIONAL STATUS 993
DIFFUSION 215
DIGITAL RX RADIOGRAMMETRY 833
DIHYDROXAMIC COMPOUNDS 192
DIMENSIONAL MODEL 11
DISORDER 11
DISSEMINATED INFECTION 727
DISTAL FEMORAL FRACTURES 917
DONOR 108
DRUG-RESISTANT 879
DYSPGAGY 377
E-HEALTH FUZZY CONTROLERS 409
ELECTROMIOGRAM 409
EMERGENCY CARE UNIT 999
EMPIRIC ANTIBIOTHERAPY 874
ENDOCARDITIS 564
ENDODONTICALLY TREATED TEETH 982
ENDOMETRIUM 889
ENDOTHELIAL DYSFUNCTION 816
ENTERIC FLORA 874
EPIDEMIOLOGICAL TREND 533
EPIDEMIOLOGY 807, 987

EPIGNATHUS 883
EPITHELIO-STROMAL INTERACTION 391
ERGOT DERIVATIVES 148
ERYSIPELOTHRIX 564
ERYTHEMA ALLERGICUM 797
ESOPHAGEAL-GASTRIC JUNCTION 122
ESOPHAGECTOMY 122
ESTROGENIC RECEPTORS 391
ESWL 347
EXERCISE TESTING 499
EXTRACT 215
EYE DISORDERS 132
FACIAL MALFORMATIONS 399
FACIAL TUMOR 912
FAMOTIDINE 460
FEMORAL RESECTION 128
FEMUROPATELLAR MALALIGNMENT 618
FETAL MALFORMATIONS 567
FETAL ULTRASOUND 905
FIBRATES 224
FINITE ELEMENT ANALYSIS 705
FISSION YEAST 403
FIX PROSTHODONTICS 443
FLAXSEED 962
FOLIC ACID 219
FORENSIC EXPERTISE 938
FRACTURE RISK 291
FRAGILE X SYNDROME 968
FRESH PRESSED JUICE 1020
FUNCTIONAL HEARTBURN 18
FUSED IMAGES 650
GASTROCOLIC FISTULA 899
GASTRODUODENAL ULCER 604, 879
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE 18
GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS 372
GEL FILTRATION 1020
GENERAL ANAESTHESIA VIMA TECHNIQUE 366
GENETIC COUNSELING 968
GLASS FIBER POST 705
GLASS FIBER REINFORCED POST 982
GLOBAL SURVIVAL RATE 555
GLOMERULOPATHIES 540
GLYCINAMIDES 1027
GRANULAR CELL TUMOR 883
GRAVES' DISEASE 830
GROSS DOMESTIC PRODUCT 711
GROWTH FACTORS 391
GUNSHOT WOUND 157
HAART 521, 657
HANSSON TWIN HOOK 161
HARD TISSUE 698
HEAD AND NECK CANCER 894
HEALTH STATUS 993
HEARING AID 613
HEARING LOSS 357, 613
HEART FAILURE 816
HELLP SYNDROME 326
HEMANGIOMA 548
HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES 57
HEMATOMA 633
HEMORRHAGIC SHOCK 157
HEPATECTOMY 334
HEPATIC HYDATIC CYST 334
HEPATIC METASTASES 23
HEPATIC TISSUE 1031
HEPATITIS B 987
HEPATITIS D VIRUS 856
HEPATOCARCINOMA 548
HEPATOCELLULAR CARCINOMA 23
HERPES-ZOSTER 852
HIGH RISK GROUPS 987
HIPOSIALIE 449
HISTEROSCOPY 138
HIV 521, 657
HYBRID LAYER 698
HYDATID CYST 314
HYPERPROTEIC DIET 771
HYPERSENSITIVITY MYOCARDITIS 77
HYPERTENSION 633
HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY 77, 639
ILEAL CARCINOID TUMOR 381
IMAGE PROCESSING 178
IMAGING TECHNIQUES 275
IMMUNE RESPONSE 842
IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY 44, 309
INCISOR 978
INDOMETHACIN 1027
INDUSTRIAL NOISE 103, 351
INFANTILE MORTALITY 711
INFERIOR DIGESTIVE BLEEDING 643
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE 282
INSTITUTIONALIZED CHILDREN 62
INTRAABDOMINAL PRESSURE 929
INTRAHEPATIC CHOLESTASIS 326
IRM 66
ISCHEMIC HEART DISEASE 499
JEUNE DYSTROPHY 144
KLEBSIELLA SSP 465
KNEE ARTHTITIS 582
KNEE SURGERY 582
LAPAROSCOPY 334, 624
LASER DOPPLER VIBROMETRY 357
LASER-AUDIOMETRY 357
LATERAL RELEASE 618
LEPTIN 842
L-FORMS 57
LIDOCAINE 687
LIFE EXPECTANCY 711
LINEZOLID 1016
LIPOATROPHY 521
LIPODYSTROPHY 521, 657
LIPOHYPERTROPHY 521
LIPOPROTEIN LIPASE 173
LIQUID MEMBRANE 219
LIVER CYST 334
LIVER DISEASE 326
LIVER FIBROSIS 765
LIVER RESECTION 334
LIVING DONORS 44
LOBULAR CARCINOMA 867
LOCAL RESECTION 609
LOSARTIN 186
LOW BIRTH WEIGHT 305, 771
LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS 88
LUNG 314
LUNG PNEUMECTOMY 73
LUPUS NEPHRITIS 299
MAGNETIC RESONANCE IMAGING 548, 567
MALIGNANT LYMPHOMAS 555
MALNUTRITION 801
MANDIBLE IMPLANTS 232
MANGANESE 731
MASS FLOW 219
MECHANICAL VENTILATION 921
MEDIASTINUM 73
MEDICAL APLICATION 228
MEGAURETER 905
MENOPAUSE 889
MENTAL RETARDATION 968
METABOLISM 195, 993
METALLIC POST 982
METASTASIS 178
MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION 1016
MOLECULAR IMAGING 650
MOLECULAR MARKERS 950
MUSHROOM LEAD 731
MUTATIONS 173, 968
MYOCUTANEOUS FLAPS 894
MYXOID MATRIX 662
N-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS 962
NATURAL ZEOLITES 236
NEONATAL TOXIC ERYTHEMA 797
NEPHROTIC SYNDROME 540
NEURO-MUSCULAR REHABILITATION 409
NEUROPSYCHIATRIC SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS 322
NIFLUMIC ACID 1027
NOCTURNAL ASTHMA 505
NOISE INDUCED HEARING LOSS 103, 351
NOSOCHOMIAL INFECTIONS 718
NUTRITION 38, 195, 771, 842
NUTRITIONAL THERAPY 801
OBESITY 38, 771
OBSERVATIONAL CROSS-SECTIONAL STUDY 993
OBSTETRICAL ULTRASOUND 144
OCCLUSAL SPLIT 443
OCCLUSAL WAX 443
ODONTOGENIC INFECTIONS 1012
OESOPHAGEAL STENOSIS 377, 598
ONCOLOGY 650, 938
ORAL CANCER 425
ORAL DISHOMEOSTASIS 432
ORAL STREPTOCOCCI 1012
OSSICULAR CHAIN PATHOLOGY 357
OSTEOPOROSIS 32, 833
OSTEOTOMY 582
OXIDATIVE STRESS 842
PANCREATIC ISLETS 108
PANCREATIC METASTASES 646
PARATHYROID CARCINOMA 152
PATHOLOGY REPORT 590
PEDIATRIC HYPERTENSION 259
PEPTIC ULCER 899
PERIODONTAL DISEASE 195, 212
PERIODONTAL SURGERY 198
PERIOSTEOPLASTY 198
PERIPHERAL ISCHEMIA 148
PERITONEAL IMPLANTS 679
PERMEABILITY FACTOR 219
PERTRACTION 219
PET-CT 650
PHARMACOKINETICS 687
PHENYLEPHRINE 674
PHOSPHOMOLIBDENIC ACID 460
PIROXICAM 1031
PLATELET ADHESIVENESS 962
PLATELET AGGREGATION 962
POLIOMYELITIS 1004
POLYCYTHEMIA VERA 319
POLYMERASE CHAIN REACTION 403
POLYSACCHARIDE 1020
POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY 650
PRE-ECLAMSIA 326
PREGNANCY 326
PREMATURE BIRTH 97
PREMOLAR 978
PRENATAL DIAGNOSTICS 567
PROGNOSTIC FACTORS 867
PROGNOSTIC VALUE 950
PROPHYLAXIS MEASURES 718
PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN 88
PROTEIN TAGGING 403
PROVOCATION TESTS 791
PROXIMAL TUBAL OBSTRUCTION 138
PSYCHO-SOMATIC DISEASES 18
PULMONARY ENDOTHELIUM 955
PULMONARY SCINTIGRAPHY 944
PULSE WAVE VELOCITY 259
PYOMYOSITIS 66
RADICAL RESECTION 609
RADIOGRAPHIC EVALUATION 417
RADIOTHERAPY 650
RECONSTRUCTIVE ONCOLOGICAL SURGERY 894
RECRUITING MANEUVERS 921
RECTAL CANCER 590
RED GUM 797
REGRESSION ANALYSIS 1016
RE-MINERALIZATION 206
RENAL ARTERY 674
RENAL BIOPSY 540
RENAL CARCINOMA 646
RENAL FAILURE 152, 299
RENAL TRANSPLANTATION 44
RENAL VEIN 674
RENIN 384
RESHUFFLE 73
RESPIRATORY CARDIAC STOP 908
RESPIRATORY COMPLICATION 82
RETROGRADE NAIL 917
RHEUMATIC DISEASES 267
RISK FACTORS 425
ROOT CARIES 202
RUBELLA VACCINE 62
RUTIN 224
SALIVA 206, 432
SALIVARY FLOW 432
SAPOSIN C 391
SATIETY 771
SCINTIMETRY 178
SEALANT 698
SEPTAL MYOMECTOMY 639
SERUM MARKER 765
SIALOMETRIE 449
SILICON 443
SINOATRIAL NODE ARTERY 667
SMALL BOWEL 275
SOMMERVILLE-PETIT PROCEDURE 128
SPARK GAP LITHOTRIPTORS 347
STAPLED GASTRIC RESECTION 372
STOCHASTIC LUNG MODEL 295
STRESS 232, 604
SULPHACETAMIDE DERIVATIVES 456
SULPHITES MUSHROOMS 737
SURGICAL TREATMENT 912
SWELLING 228
TANDEM AFFINITY PURIFICATION 403
TEMPORAL ARTERITIS 148
TEMPOROMANDIBULAR ANKYLOSIS 972
TEPROTIDE 186
TERITORIAL REGISTRY DETECTION RATE 52
^{99M}TC MIBI 944
^{99M}TC TETROFOSMIN 944
THERMAL AND CHEMICAL ACTIVATIONS 236
THIAMAZOLE 830
THORACOTOMY 314
THROMBOCYTOPENIA 267
THYROID DISEASES 511
THYROTOXICOSIS 830
TOBACCO 861, 955
TRANSESOPHAGEAL ECHOGRAPHY 639
TRANSHIATAL APPROACH 122
TRANSILLUMINATION 417
TRANSPLANTATION 108
TRANSPOSITION 978
TRANSVAGINAL ULTRASOUND 97
TRAUMA 157
TRINUCLEOTIDE REPEAT DISORDER 968
TROCHANTERIC FRACTURES 161
TUBAL INFERTILITY 138, 624
TUBAL SURGICAL RECONSTRUCTION 624
TUBERCULOSIS 309, 944
TURBIDIMETRIC ASSAY 460
TYPICAL CONGENITAL HIP DISLOCATION 128
ULCERATIVE COLITIS 282
URETERAL ENDOMETRIOSIS 575
UTERINE FIBROMA 908
VACCINATION 987, 1004
VARICELLA 852
VARICELLA-ZOSTER VIRUS 852
VASCULAR ULTRASOUND 816
VASOSPASTIC ANGINA 791
VITAMIN B_9 219
WEIGHT LOSS 377
WHITE CABBAGE 1020
WOUND HEALING 215
XEROSTOMIA 432
ZOONOSIS 564

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Manuscrisele vor fi trimise atât imprimate (vezi în continuare) cât şi ca attachement Word pe adresa : ***rev_med_chir@yahoo.com***
Comunicarea autorilor cu redactorii se va efectua, de preferat, prin poştă electronică. Toate manuscrisele vor fi supuse evaluării - ***peer-review*****. Autorii vor răspunde în termen de două săptămâni la obiecţiile specialiştilor evaluatori. Absenţa răspunsului sau un răspuns nesatisfăcător atrage, de la sine, respingerea de la publicare a manuscrisului. Rapiditatea publicării articolelor depinde de calitatea ştiinţifică a acestora.**

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică şi experimentală), referate generale (actualităţi), cazuri clinice, editoriale, note clinice şi experimentale, recenzii, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăşi : lucrări originale (6 pagini) ; referate generale (8 pagini) ; cazuri clinice (4 pagini) ; editoriale, note (3 pagini) ; recenzii etc. (o pagină).

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat. Lucrările originale trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată. Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale. Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman 12 pts. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus.

Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Pentru articolele originale conţinutul trebuie structurat astfel : INTRODUCERE, MATERIAL ŞI METODĂ, REZULTATE, DISCUŢII, CONCLUZII, BIBLIOGRAFIE.

Textul trebuie să fie clar şi concis. Abrevierile nu trebuie utilizate excesiv şi trebuie explicate la prima apariţie în text.

Titlul şi autorii

Titlul se va scrie cu litere de rând, bold şi centrat pe lăţimea paginii de scriere. El trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate ; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Autorii sunt rugaţi să ia în consideraţie recomandările de mai jos :

Rezumatul

Rezumatul va fi precedat de titlul articolului, tradus în limba engleză, scris cu majuscule urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model :

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract) : Colagen disease are ... (urmează textul scris în continuare, fără aliniate).

Va conţine	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* Extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor şi loturilor utilizate (concis şi clar)	În rezumat NU vor fi incluse : * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 150 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic)	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

Instrucţiuni pentru autori

La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), de preferinţă cele menţionate în INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu capitale, caractere 12 pts, bold, necentrate.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, (ex. fig. 2) vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii :

- fotografii cu contrast bun, alb-negru, conform dimensiunilor deja precizate ;
- fotografii scanate la o rezoluţie de 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, fişier original (*.TIFF, *.JPG) ;
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, fişier original (*.XLS, *.CDR).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului :

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini.

Titlul tabelului va fi tipărit deasupra tabelului conform modelului ;

TABELUL III

Date analitice comparative

Tabelele şi figurile trebuie inserate echilibrat în text. Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Bibliografia

Rugăm autorii să respecte cu rigoare instrucţiunile de mai jos. Cu regret, constatăm că, într-un număr semnificativ de articole, bibliografia nu este menţionată conform regulilor elaborate de International Committee of Medical Journal Editors. Respectarea acestor reguli este obligatorie deoarece articolele publicate în Revista Medico-Chirurgicală sunt introduse, împreună cu referinţele bibliografice în sistemele de indexare internaţională. Pe de altă parte, redactorii revistei nu pot corecta referinţe scrise greşit, pentru care este necesar accesul la sursele primare (reviste, cărţi).

Referinţele bibliografice trebuie numerotate cu cifre arabe *în ordinea apariţiei în text (deci, nu în ordine alfabetică)*. Bibliografia va fi plasată la sfârşitul articolului şi va cuprinde numai referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei).

Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform celei utilizate în INDEX MEDICUS.

Dacă un articol are maximum 6 autori vor fi transcrise toate numele. În cazul în care sunt 7 sau mai mulţi autori, se vor menţiona doar numele primilor 3 autori la care se adaugă abrevierea et al.

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei :

Articole din reviste :

Amura SG. Neurotransmitter transportor : recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993 ; 16 : 73-93.

Tonis PJ, von Sandick JW, Nieweg OE et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2002 ; 29 : 305-311.

Cărţi :

Titlul unei cărţi :

Ashcroft FM. *Ion channels and disease*. San Diego, London : Academic Press, 2000.

Capitol dintr-o carte :

Pandiom MR, Fischer DA. Immunoradiometric assays. In : Scabes CG editor. *Handbook of Endocrine Research Techniques*. New York, London : Academic Press, 1993, 26-52.

Nu se acceptă bibliografie la autor.

Articolele vor fi trimise şi în format electronic pe dischetă sau CD-Rom, menţionând procesorul de text folosit (de preferinţă Word 6.0), dar nu se va renunţa la trimiterea materialului listat.

Autorii sunt rugaţi să menţioneze adresa de contact (e-mail şi telefon).

Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi